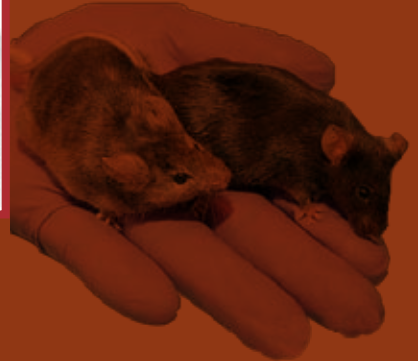




Genómicas

Boletín cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas *hoj* UACM



Ratones Transgénicos:
Herramientas invaluable en el
estudio de la función de los genes *pág. 2*

Investigadores del PCG-UACM
son premiados por la Fundación
GSK-FUNSAIUD y el ICyT-DF *pág. 13*

XVII Congreso Nacional de Parasitología:
Premio a trabajos realizados en el PCG-UACM *pág. 18*

PLANTA ACADÉMICA

Dra. Esther Orozco O.
Fundadora del Posgrado

Dra. Rossana Arroyo V.
Coordinadora del Posgrado

Dra. Elizabeth Álvarez
Dra. Elisa Azuara
Dra. Minerva Camacho
Dr. Mauricio Castañón
Dra. Sara Frías
Dr. César López-Camarillo
Dr. Humberto Nicolini
Dr. José de Jesús Olivares
Dra. Martha Yocupicio
Dra. Selene Zárate Guerra

RESPONSABLE DE LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO

Dr. César López Camarillo

RESPONSABLE DE GENÓMICAS HOY

Dr. César López Camarillo



Posgrado en Ciencias Genómicas

Universidad Autónoma de la Ciudad de México
PLANTEL DEL VALLE

Avenida San Lorenzo 290, Colonia Del Valle
Delegación Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México
5488 6661 ext. 15313
<http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/index.html>
genomicas_ucm@yahoo.com.mx

Publicación cuatrimestral, 2500 ejemplares.

Contenido

Participación del PCG en la Décima Feria Nacional de Posgrados del CONACyT	pág. 1
Ratones Transgénicos: Herramientas invaluableles	pág. 2
Científico del Instituto Pasteur visita el PCG	pág. 5
Nuestros Investigadores	pág. 6
Modelos transgénicos de cáncer cervicouterino	pág. 7
Publicaciones del Posgrado	pág. 10
Cofactores en el desarrollo de cáncer cervical	pág. 11
Distinciones y Premios	pág. 13
Nuevos proyectos del PCG con financiamiento externo	pág. 15
Proyectos del PCG en desarrollo	pág. 16
Trabajos del PCG presentados en foros nacionales	pág. 18
Noticias del Mundo de la Ciencia	pág. 20
Biomarcadores tumorales	pág. 26
Anuncios	pág. 32
CienciArte: Decodificaciones	pág. 34
Graduados	pág. 37
Desde el portaobjetos	pág. 38

Foto: Solliange Archer, PCG



Participación del PCG en la *Décima Feria Nacional de Posgrados del CONACyT*



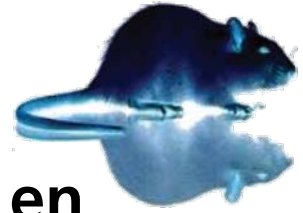
La **Décima Feria Nacional de Posgrados de CONACyT** se realizó los días 12 y 13 de abril en el Palacio de Minería en la

Ciudad de México. En esta ocasión se dio difusión a los programas de Ciencias Genómicas (PCG), Ciencias Sociales, Centro de Estudios de la Ciudad, Dinámica No lineal, de Educación Ambiental y de Energía de la UACM. Los asistentes mostraron gran interés en los Programas de Posgrado de la UACM, fundamentalmente del área de humanidades y sociales.

En esta ocasión se amplió la divulgación y propaganda escrita de la UACM la cual incluyó todas las ofertas de Posgrado de la Universidad en cuadernillos, dípticos, posters, etc. Sin embargo es necesario diseñar una página web de la UACM donde se muestra la oferta de todos los programas de Posgrados de la Universidad.



RATONES TRANSGÉNICOS:



herramientas invaluableles en el estudio de la función de los genes

Dra. Elisa Azuara Liceaga

Profesora Investigadora del Posgrado
en Ciencias Genómicas.

INTRODUCCIÓN

Los ratones desde hace más de 100 años son organismos modelo que han contribuido enormemente al conocimiento de la biología de mamíferos incluyendo al hombre. Este organismo presenta una similitud fisiológica con el humano, posee un ciclo de vida corto, es fácil de manipular y de mantener en los laboratorios. Es por ello que diferentes cepas de ratones han sido herramientas importantes para descifrar los mecanismos biológicos como los de la respuesta inmune y de enfermedades como el cáncer. Sin embargo, con el desarrollo de herramientas moleculares ha sido posible manipular su ADN para generar ratones transgénicos y

ratones *knock-out*. Un ratón transgénico es un organismo genéticamente modificado el cual porta un gen nuevo. De esta manera insertando un gen de otro organismo podemos obtener ratones que produzcan proteínas que antes no producían o bien que las produzcan en mayor cantidad. Por otro lado, un ratón *knock-out* carece de la expresión de un gen en particular y de esta manera eliminando un gen podemos averiguar qué función desempeñaba la proteína que codificaba. La obtención de ratones transgénicos y ratones *knock-out* facilita el estudio de la función básica de un gen y su regulación ya que su efecto se puede analizar en el contexto de todo un organismo lo cual permite generar diferentes modelos de enfermedades humanas.

¿CÓMO SE GENERAN LOS RATONES TRANSGÉNICOS?

Para generar un ratón transgénico existen dos métodos. El primero consiste en inyectar por medio de una aguja muy fina el fragmento de ADN que contiene la secuencia del gen a estudiar. Este se introduce directamente en un ovocito fecundado en uno de los pronúcleos (generalmente el masculino, por ser el de mayor tamaño) justo después de la fertilización. El ADN introducido se integra de manera aleatoria en el genoma y si es en un lugar adecuado entonces el gen se expresará. Estos ovocitos micro-inyectados son implantados dentro del oviducto de una madre adoptiva (en estado pseudo-preñada, después de que ha sido apareada con un macho estéril). Las crías nacerán de 19-21 días después, completando el ciclo normal de gestación del ratón. Aproximadamente en-

tre el 10-40% de las crías tendrán el transgen integrado en su genoma. En estos ratones la inserción del gen a estudiar no debe alterar la expresión de los genes del ratón los cuales puedan enmascarar el efecto de la inserción. También es fundamental que la inserción del gen no tenga un efecto letal en el ratón. Sin embargo esta técnica presenta algunos problemas ya que es difícil controlar dónde y cómo se integrará el DNA exógeno dentro del genoma.



Imagen: <http://zafragoomez.blogspot.com>

Ratón coloreado. Creado en un laboratorio estadounidense, el animal transgénico expresa en la piel la proteína fluorescente, que emite una energía luminica de color verde.

El segundo método es la introducción del ADN en células madre embrionarias (ES) de ratón (del inglés: ES, stem cells). Estas células se obtienen de estadios muy tempranos de embriones de ratón las cuales conservan las características que les permiten diferenciarse a todos los tipos celulares una vez que estas sean introducidas en otro embrión. Primeramente, se establece un cultivo de estas células madre embrionarias, las cuales son modificadas genéticamente y reintroducidas a madres pseudo-preñadas en donde se generan las crías con el gen transgénico. Para evitar que el ADN se integre aleatoriamente se han desarrollado metodologías que utilizan la recombinación homóloga y que permiten la integración del gen en un sitio específico. En la mayoría de los casos el introducir un gen al genoma puede resultar en la ganancia de una función como lo es la producción de una nueva proteína o bien la producción de una proteína existente en niveles más altos o en un tipo celular diferente.

¿CÓMO SE GENERAN LOS RATONES *KNOCK-OUT*?

Para generar un ratón transgénico, en primer lugar, se requiere del diseño de modificaciones genéticas necesarias para inactivar la función normal del gen. El gen normal es reemplazado con el gen modificado, mediante el proceso de recombinación homóloga. También se utilizan células embrionarias las cuales han sido clave para el desarrollo de esta metodología. En

estas células se introducen los genes modificados y posteriormente estas son inyectadas en los embriones de ratón. Estos son implantados en hembras pseudopreñadas y algunos de los ratones que nacen llevarán el gen modificado integrado en su genoma. Teóricamente de esta manera se pueden generar ratones mutantes para cada gen predicho en su genoma. Sin embargo el proceso para generar ratones *knock-out* a partir de las células ES es técnicamente difícil y costoso. Aún así, esta técnica ofrece las ventajas que se pueden utilizar sistemas que

permitan la eliminación del gen regulada en espacio y tiempo. Los ratones *knock-out* no sólo permiten determinar la función de un gen sino, además proveen modelos de enfermedades y también se pueden probar el efecto de nuevos fármacos y terapias.

LOS ESTUDIOS HECHOS EN RATONES PUEDEN SER CORRELACIONABLES CON EL HUMANO ¿CUÁNTOS GENES COMPARTEN?

Los genomas del humano y el ratón ya se han secuenciado en su totalidad, el análisis de ambos genomas muestra una similitud entre ambos genomas de alrededor del 99% (**Tabla 1**) (Waterston R y cols., 2002). Los genomas tienen un tamaño similar con alrededor de 3 millones de nucleótidos, lo cual permite suponer que contienen más o menos la misma cantidad de genes. Muchos de estos genes tienen su contraparte en los humanos. Sin embargo, las diferencias más importantes entre humanos y ratones no están en el número de genes sino en su estructura y en la actividad de las proteínas que codifican. Si ponemos estas variaciones en el contexto de las enfermedades hereditarias humanas donde el cambio de un sólo nucleótido genera enfermedades tales como la anemia falciforme o la fibrosis quística, el generar un ratón transgénico o *knock-out* el cual contiene una mutación de un sólo

Tabla 1. Comparación entre los genomas del humano y el ratón.

Organismo	Genoma (pares de bases)	Número de genes	Densidad génica	Número de cromosomas
<i>Homo sapiens</i> (humano)	3.2 billones	~25,000	1 gen por cada 100,000 bases	46
<i>Mus musculus</i> (ratón)	2.6 billones	~25,000	1 gen por cada 100,000 bases	40

nucleótido lo cual da como resultado la pérdida de la función de una proteína y por consiguiente el mal funcionamiento de un tejido u órgano es una herramienta importante para obtener fenotipos similares al de enfermedades humanas. Por ejemplo estas técnicas han permitido generar modelos para entender enfermedades como la obesidad y la diabetes permitiendo la identificación de los genes *ob* (obese) y *db* (diabetic) así como el receptor de la leptina.

El uso de las tecnologías de manipulación genética y mutagénesis química para modificar el genoma del ratón ha permitido mutar hasta ahora tan solo el 15 % de sus genes; sin embargo el análisis de los efectos que causaron estas mutaciones ha contribuido enormemente al conocimiento biológico y las enfermedades con las que están relacionados (Duc Nguyen y Tian Xu, 2008). Por tanto, la tendencia actual de las investigaciones biomédicas estará dirigida a aumentar la disponibilidad de modelos murinos. Es por ello que recientemente se han conformado consorcios similares a los que secuenciaron al genoma humano, los cuales tienen la finalidad de establecer grandes librerías de células embrionarias de ratón las cuales contienen mutaciones nulas para cada gen predicho en su genoma. Dicho consorcio se llama Consorcio Internacional de ratones *knock-out* (del inglés: *International Knock-out Mouse Consortium (IKMC)*). La denominada era "post genómica" ya está entre nosotros y será esencial contar con estos modelos animales para el estudio funcional de las secuencias obtenidas de los proyectos de secuenciación del genoma humano y murino. El proyecto genoma humano ha sido el primer paso para entender a los humanos a nivel molecular; sin embargo aunque el proyecto está terminado y se disponen de alrededor de 30,000 secuencias de genes, la siguiente tarea de los investigadores es el conocimiento de sus funciones. Y es por ello que debido a la gran importancia que tiene la generación de

los ratones transgénicos en el estudio de enfermedades humanas, de las cuales se desconocen los genes responsables, en 2007 se otorgó el premio Nobel en medicina a Mario R. Capecchi, Martin J. Evans y Oliver Smithies, quienes son los fundadores de la investigación en ratones transgénicos.

REFERENCIAS

International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**: 860-921. (2001)

Mouse Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* **420**: 520 -562. (2002)

Duc Nguyen y Tian Xu. The expanding role of mouse genetics for understanding human biology and disease. *Disease Models & Mechanisms* **1**, 56-66 (2008)

Waterston, R. H. Lindblad-Toh, K., Birney, E., Rogers, J., Abril, J. F., Agarwal, P., Agarwala, R., Ainscough, R., Alexandersson, M., An, P. et al. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* **420**, 520-562.



CIENTÍFICO DEL INSTITUTO PASTEUR visita el Posgrado en Ciencias Genómicas



Foto: Solange Archer, PCG

EL DR. CHRISTIAN WEBER, INVESTIGADOR DEL INSTITUTO PASTEUR DE FRANCIA, REALIZÓ UNA ESTANCIA DE INVESTIGACIÓN EN LOS LABORATORIOS DEL PCG-UACM.



En el marco de la Convocatoria 2008 del Acuerdo México-Francia, en el que participan la SEP, el CONACYT y la ANUIES por la parte mexicana y el organismo ECOS Nord por parte del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, el **Dr. Christian Weber** realizó una estancia de investigación del 21 de febrero al 8 de marzo del 2009 en el PCG de la UACM. El Acuerdo México-Francia para la formación y capacitación científica y tecnológica tiene por objetivo impulsar la colaboración entre las comunidades académicas y científicas de ambos países, a través del financiamiento de proyectos binacionales de investigación.

Durante la estancia, el investigador Francés estuvo asesorando en el proyecto multilateral UACM (México) - Instituto Pasteur (Francia) denominado **Papel de las proteínas EhPC4 y EhCstF-64 en la virulencia de *Entamoeba histolytica*** el cual esta a cargo del **Dr. César López Camarillo** profesor del PCG y de la **Dra. Nancy Guillén** del Instituto Pasteur. Básicamente, el **Dr. Christian Weber** coadyuvó en la implementación de metodologías de punta enfocadas al estudio de la expresión génica a gran escala mediante el uso microarreglos de ADN en *E. histolytica*, el agente causal de la amibiasis humana.

En contraparte, la M. en C. Itzel López, estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias Genómicas de la UACM, realizó recientemente una estancia de investigación en el laboratorio de la Dra. Nancy Guillen del Instituto de Pasteur del 13 mayo al 20 de julio del 2009, donde aprendió, bajo la asesoría del Dr. Christian Weber, a utilizar dos técnicas novedosas de inhibición de la expresión génica en *E. histolytica* utilizando bacterias que producen transcritos de doble cadena específicos de genes de este parásito. "Esta experiencia fue bastante motivante debido a que me permitió conocer otros laboratorios e interactuar con reconocidos científicos del Instituto Pasteur" - señaló la estudiante Itzel López.



NUESTROS INVESTIGADORES

Dr. Humberto Nicolini

PROFESOR INVESTIGADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

El Dr. Humberto Nicolini nació en la ciudad de México. Sus estudios de licenciatura fueron en medicina en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Al final de su carrera inició su labor de investigación, durante su servicio social bajo la tutela del Dr. Juan Ramón De la Fuente, con quién continuó sus estudios de Doctorado en Ciencias Médicas graduándose con Mención Honorífica. El Dr. Nicolini realizó también estudios de especialización en Psiquiatría en el Hospital Español de México, bajo la tutela del Dr. Carlos Campillo, y realizó dos estancias postdoctorales en Los Angeles, California en los E.U. en el Neuropsychiatric Institute de la University of California (UCLA), bajo la tutela de la Dra. M. Anne Spence, Ph.D, financiado por los National Institutes of Health de los E.U.A. Posteriormente, hizo otra estancia postdoctoral en la Universidad Autónoma de Madrid en el Instituto Severo Ochoa bajo la tutela de la Dra. Magdalena Ugarte, con el financiamiento de la UNESCO.

Sus principales contribuciones científicas han sido la creación del primer departamento de psiquiatría genética en América Latina, ha sido subdirector de investigación clínica en el Instituto Nacional de Psiquiatría y presidente de la Asociación Mexicana de Biología Molecular en Medicina. En cuanto a sus trabajos científicos realizó la primera descripción de que la enfermedad obsesivo-compulsiva tiene una herencia autonómica dominante, además de numerosos estudios de genes asociados a dicho padecimiento. Otra contribución importante ha sido la de localizar un gen para la enfermedad

de la esquizofrenia en el cromosoma 17 en familias mexicanas. Además participó en el primer mapa del genoma de la población mestiza en América latina en el año de 2008. Humberto Nicolini ha publicado en las revistas de más alto impacto en la Psiquiatría (Am J. Psychiatry, Arch Gen Psychiatry y Mol Psychiatry) y pertenece al cuerpo editorial de varias revistas internacionales como: Annals of Clinical Psychiatry, Current Psychiatric Reviews, Salud Mental, CNS spectrums, Psiquiatría y Salud Integral, Notitoc, Revista Brasileira de Psiquiatría y el Internacional Journal of Neuropsychopharmacology. Ha recibido varias distinciones y premios por ejemplo de la OCD Foundation (USA), Tourette Foundation (USA), Fundación Miguel Alemán (México), Premio "Manuel Camelo" en Psiquiatría, la medalla de plata "Alfonso Caso" de la facultad de Medicina de la UNAM, Premio Nacional de Investigación otorgado por la Fundación Glaxo México, Premio 2006 de la Academia Nacional de Medicina y Laboratorios Quest al mejor trabajo de Investigación Clínica y ha dirigido 24 Tesis (Doctorado, Maestría, especialidad, diplomado y licenciatura).

Actualmente es investigador Nacional por el Sistema Nacional de Investigadores nivel III y miembro numerario de la Academia Nacional de Medicina. Desde el año 2004 se desempeña como profesor investigador del Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM.



MODELOS TRANSGÉNICOS de cáncer CERVICOUTERINO



Fuente: wordpress.com

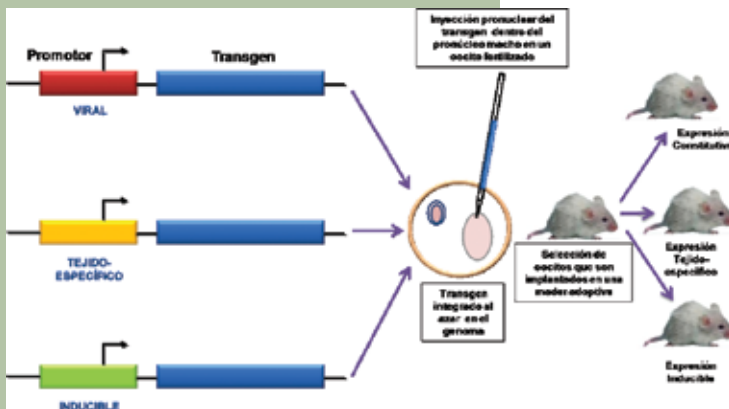
Dr. José Díaz
Posdoctorado UACM

Modelos de cáncer en ratón

Animales modificados genéticamente representan un inmenso potencial para el estudio del cáncer. Clásicamente, las modificaciones genéticas en ratones fueron hechas a través de tratamientos con carcinógenos capaces de inducir mutaciones al azar.

Sin embargo, una nueva era empezó a principios de los 80's cuando modificaciones genéticas se hicieron por primera vez, insertando DNA extraño dentro de las células de un animal permitiendo el desarrollo de los denominados "ratones transgénicos". Esta es una descripción general de cómo se pueden crear ratones modificados genéticamente para el estudio del cáncer.

Los ratones de laboratorio constituyen uno de los mejores sistemas modelo para las investigaciones del cáncer en humanos, debido a que son fáciles de manejar por su tamaño, corta vida, posibilidad de manipulación de su genoma, la gran cantidad de similitudes fisiológicas y moleculares que comparten con los humanos, todo esto junto con la disponibilidad de la secuencia completa del genoma del ratón (1).



Fuente: Dr. José Díaz

Figura 1. Generación de un ratón transgénico.

Ratones transgénicos

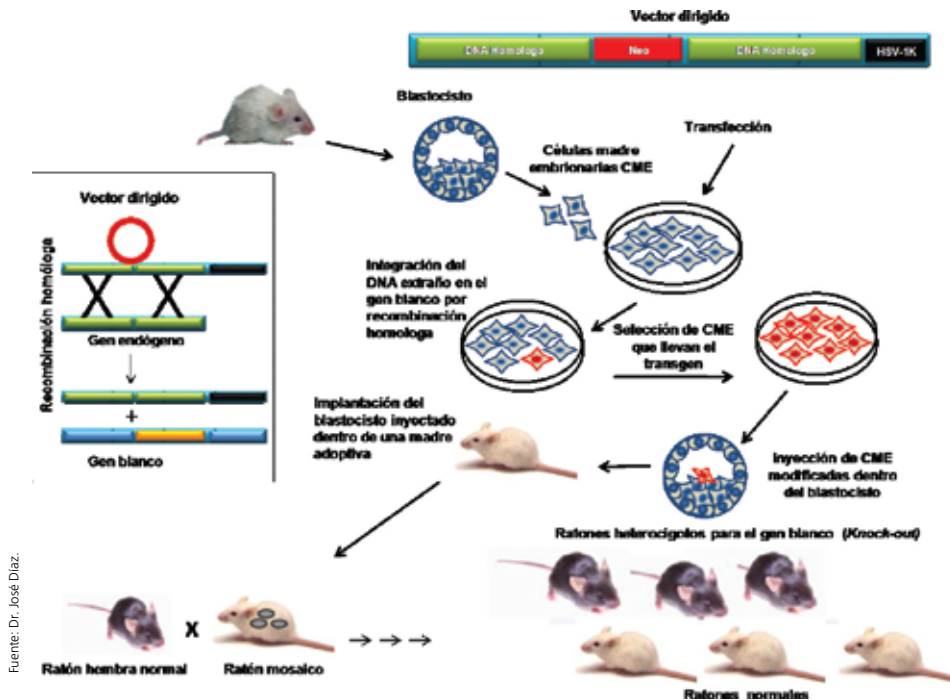
Los ratones transgénicos han sido útiles para modelar una enfermedad o para el análisis de la función de un gen. Los ratones transgénicos son producidos por la transferencia de genes extraños (transgenes) dentro de oocitos fertilizados, células embrionarias en etapas tempranas o cultivos de células madre embrionarias, seguido por la inserción dentro de los cromosomas de un oocito fer-

tilizado resultando en un ratón transgénico completo en el cual el transgen esta presente en todas las células nucleadas del animal.

La estrategia de inyección pronuclear consiste en la microinyección de un transgen dentro del pronúcleo macho de un oocito fertilizado que ha sido recuperado de los oviductos de una hembra. Los oocitos seleccionados son reimplantados dentro de los oviductos de una madre adoptiva. Con este método, los transgenes inyectados se integran al azar dentro del genoma hospedero, frecuentemente en un solo sitio y a veces como múltiples copias (**Fig. 1**). El transgen introducido puede estar bajo el control de un promotor fuerte, generalmente de origen viral que garantice la sobreexpresión del gen, o bien puede tener un promotor sitio-específico, es decir que permita la expresión del transgen únicamente en un tipo de tejido u órgano y por último puede introducirse un transgen que pueda ser regulado o inducido con un promotor que responda a un estímulo específico (hormonas, antibióticos, etc.) (2).

Ratones *knock-out*

Trabajando con células madre embrionarias en cultivo se puede dirigir la estrategia de modificación genética sobre un gen específico por recombinación homóloga entre un gen construido artificialmente y el gen del hospedero, que da como resultado el reemplazo del gen nativo por el gen artificial que se introdujo (3). Este método puede ser visto como una forma de mutagénesis dirigida *in vivo* debido a que la generación de un ratón *knock-out*, involucra la introducción de una mutación que ha sido previamente construida dentro de un gen preseleccionado del hospedero. Para identificar las células en las que se logre la recombinación del gen modificado, la construcción que contiene el gen es introducida dentro de un vector que contiene marcadores adecuados. La construcción del gen alterado es transferida dentro de las células madre en cultivo, las cuales son seleccionadas y después inyectadas dentro del blastocisto de una madre adoptiva. Inicialmente, los ratones resultantes son mosaicos (la construcción del gen modificado no



Fuente: Dr. José Díaz.

Figura 2. Generación de ratones *knock-out*.

se expresa en todas las células, (Fig. 2). Cuando la mutación introducida logra la inactivación del gen nativo, la mutación y el ratón resultante son llamados *Knock-out* (4). Esta tecnología también puede ser usada para tener el efecto contrario, es decir corregir una mutación.

Ratones *knock-out* condicionales

Sistemas de recombinación sitio específicas, basado sobre el uso de recombinasas sitio-específicas, han extendido las aplicaciones de las modificaciones genéticas en ratones. Desde 1993, varios sistemas han sido desarrollados (FLP-FRT, Cre-LoxP, etc.), el más común es el que usa el sistema bacteriófago *Cre-Lox* (5). La recombinasa Cre es capaz de reconocer un par de secuencias de DNA que son repetidos-invertidos (sitios LoxP) y mediante la recombinación resultante de la eliminación o inversión de la secuencia intervenida (6). La recombinación sitio-específica que puede ser temporal o inducible, se logra usando una construcción que lleve el gen de la enzima Cre regulada por un estímulo tales como CreERT (regulada por tamoxifen). Cuando las secuencias LoxP son insertadas dentro de un gen blanco y los ratones resultantes son cruzados con otra cepa de ratón transgénica para el gen de la recombinasa Cre, el gen blanco puede ser inactivado en la progenie (*knock-out*). Además, si el transgen Cre está bajo el control de un promotor tejido-específico, la inactivación del gen blanco se presentaría únicamente en tejidos específicos (*knock-out* condicional), permitiendo ratones genéticamente modificados de manera endógena (Fig. 3). Debido a que muchos genes inactivados por *knock-out* pueden ser esenciales para el desarrollo embrionario, esta tecnología sirve para evitar el problema de las metodologías mencionadas anteriormente.

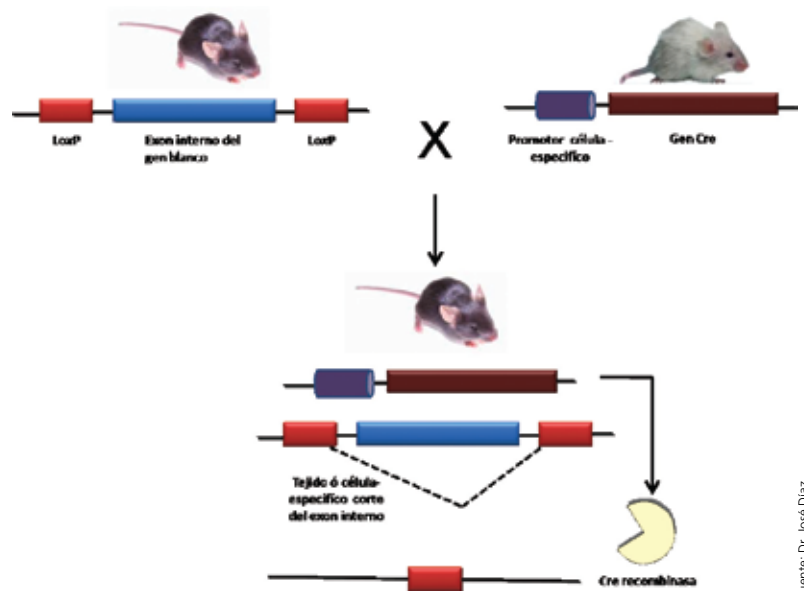


Figura 3. Generación de ratones condicionales.

Modelos de cáncer en ratón

Los modelos de cáncer en ratón han sido creados para modelar la ganancia o pérdida de función (7). En el caso de ganancia de función, los procedimientos usualmente inician clonando un oncogén mutado o un proto-oncogen bajo el control de un promotor fuerte (promotor viral). Modelos de pérdida de función frecuentemente involucran la inactivación de un gen supresor de tumor (*knock-out*). Sin embargo, se ha demostrado que la generación de modelos cooperativos puede ser más efectiva para la inducción de cáncer y proporciona información sobre el sinergismo y participación de varios genes en el desarrollo del cáncer (8). Por ejemplo, combinaciones de los genes p53 mutado (inactivación de un supresor de tumor) y Kras (activación de un oncogén) cooperan para promover inestabilidad genómica y adenocarcinoma pancreático ductal. Erbb-2 (HER2/neu) es otro oncogén que ha sido extensamente estudiado en cáncer de mama, está sobre-expresado en aproximadamente el 30% de los casos de cáncer de mama (107) y es indicador de mal pronóstico. La participación de Erbb-2 en el desarrollo de cáncer ha sido claramente demostrada con el ratón transgénico que sobre-expresa este



Embrión de ratón transgénico a las 18 semanas y media (17X aumentos)

gen desarrollando tumores de mama en 7 meses (9). Existen muchos otros modelos de cáncer, en los cuales se ha manipulado la expresión de factores de crecimiento y sus receptores, reguladores del ciclo celular, vías de transducción de señales, diferenciación celular, oncogenes y supresores de tumor.

Los modelos de ratón, han provisto de invaluable información sobre los mecanismos moleculares del cáncer, constituyen una herramienta esencial en el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas, son importantes modelos preclínicos para probar la efectividad de nuevos compuestos en la terapia contra el cáncer, así como el descubrimiento de marcadores tumorales y de pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenthal N, Brown S (2007) The mouse ascending: perspectives for human-disease models. *Nat Cell Biol* 9:993-999.
2. Gordon JW (1993) Production of transgenic mice. *Methods Enzymol* 225:747-771.
3. Capecchi MR (1989) The new mouse genetics: altering the genome by gene targeting. *Trends Genet* 5:70-76.
4. Capecchi MR (2001) Generating mice with targeted mutations. *Nat Med* 7:1086-1090.
5. Kilby NJ, Snaith MR, Murray JA (1993) Site-specific recombinases: tools for genome engineering. *Trends Genet* 9:413-421.
6. Chambers CA (1994) TKO'ed: lox, stock and barrel. *Bioessays* 16:865-868.
7. Frese KK, Tuveson DA (2007) Maximizing mouse cancer models. *Nat Rev Cancer* 7:645-658.
8. Sotillo R, Renner O, Dubus P et al (2005) Cooperation between Cdk4 and p27kip1 in tumor development: a preclinical model to evaluate cell cycle inhibitors with therapeutic activity. *Cancer Res* 65:3846-3852.
9. P.M. Siegel, D.L. Dankort, W.R. Hardy, W.J. Muller, (1994) Novel activating mutations in the neu proto-oncogene involved in induction of mammary tumors, *Mol. Cell. Biol.* 14: 7068-7077.



PUBLICACIONES CIENTÍFICAS recientes del PCG



LA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN BÁSICA Y APLICADA EN REVISTAS INTERNACIONALES CON ARBITRAJE ESTRICTO, CONSTITUYE UN INDICADOR DE LA CALIDAD E IMPACTO DE LOS PROYECTOS REALIZADOS EN EL PCG. DESDE SUS INICIOS EN EL AÑO 2003, EL POSGRADO HA PRODUCIDO ALREDEDOR DE 65 PUBLICACIONES.



• C. Weber, L. A. Marchat, N. Guillen, **C López-Camarillo**. Effects of DNA damage induced by UV irradiation on gene expression in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Molecular and Biochemical Parasitology* 2009. 164(2):165-169.



• Study of the first psychotic episode and its prodromic phases in Mexico. **Nicolini H.** *Gaceta Medica de México*. 2009 Mar-Apr;145(2):79-80.

• Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, Delisi LE, Arinami T, Riley B, Paunio T, Pulver AE, Irmansyah, Holmans PA, Escamilla M, Williams NM, Laurent C, Mowry BJ, Brzustowicz LM, Maziade M, Sklar P, Garver DL, Abecasis GR, Lerer B, Fallin MD, Gurling HM, Gejman PV, Lindholm E, Moises HW, Byerley W, Wijsman EM, Tsuang MT, Hwu HG, Okazaki Y, Kendler KS, Wormley B, Fanous A, Walsh D, O'Neill FA, Peltonen L, Nestadt G, Lasseter VK, Liang KY, Papadimitriou GM, Dikeos DG, Schwab SG, Owen MJ, O'Donovan MC, Norton N, Hare E, Raventos H, **Nicolini H**, et al. *Molecular Psychiatry*. 2008 Dec 30. doi: 10.1038/mp.2008.135.



• Marco A. González-López, **José J. Olivares-Trejo**. The gene *frpB2* of *Helicobacter pylori* encodes an hemoglobin-binding protein involved in iron acquisition. *Biometals*. 2009. Abril 9.



DE NUESTROS COLABORADORES:

Cofactores en el desarrollo de cáncer cervical



Fuente: <http://www.elconfidencial.com/>

LA INFECCIÓN PERSISTENTE CON LOS PAPILOMAVIRUS DE ALTO RIESGO (HR-HPVs) ESTÁ IMPLICADA EN EL CÁNCER CERVICO UTERINO (CC), UNA CAUSA IMPORTANTE DE MORTALIDAD POR CÁNCER EN EL MUNDO.

Dr. Patricio Gariglio Vidal
CINVESTAV-IPN. Sabático PCG-UACM.

La infección ocurre sobre todo en la zona de transformación (TZ), región del cérvix muy sensible a estrógenos y a retinoides. A pesar de que el 98% de los tumores cervicales malignos poseen el genoma de los HR-HPVs, el desarrollo del CC afecta a un pequeño porcentaje de mujeres infectadas con HR-HPVs y tarda a menudo décadas después de la infección, lo cual sugiere que el HPV es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo del CC. Así, otros **cofactores** son necesarios para la progresión de las lesiones cervicales malignas tales como uso de anticonceptivos hormonales, multiparidad, fumar, mala alimentación, particularmente la deficiencia en retinoides. De tal modo que la detección temprana de HR-HPVs y lesiones precancerosas, junto con una comprensión profunda de los factores de riesgo adicionales son elementos estratégicos para evitar esta enfermedad. En este artículo me enfocaré brevemente en el efecto sinérgico de estrógenos, de la deficiencia en retinoides y de HR-HPVs en el desarrollo del CC. Estos factores de riesgo pueden inducir la transformación neoplásica en el epitelio escamoso del cérvix, fijando las condiciones para los acontecimientos genéticos o epigenéticos que llevan al cáncer de cuello del útero. En cuanto a los HR-HPVs, es importante mencionar que dos proteínas tempranas codificadas por estos virus, conocidas como E6 y E7, son oncogénicas. Estas se expresan en células cervicales cancerosas y se requieren continuamente para su proliferación y supervivencia. La oncoproteína E7 inactiva la función de

la proteína supresora de tumor retinoblastoma (Rb), en tanto que la oncoproteína E6 degrada la proteína supresora de tumor p53 inmortalizando células en cultivo (1,2). Esto constituye un pequeño paso hacia la transformación maligna del epitelio cervical ya que ambas oncoproteínas virales alteran la función de importantes proteínas celulares; por ejemplo, la proteína E7 inhibe al potente represor del ciclo celular p21 y el dominio PDZ de E6 es necesario para la inducción de hiper-proliferación epitelial (3)

Con respecto a los estrógenos, se ha demostrado una correlación entre exposición a esta hormona y riesgo al CC; un importante estudio ha indicado que las mujeres que consumieron anticonceptivos orales (basados en estrógenos) por 6 años o más tuvieron un riesgo aumentado para desarrollar adenocarcinomas y CC de tipo escamoso (4). Otros estudios han indicado que los estrógenos aumentan la proliferación celular y la expresión de los oncogenes E6/E7 en líneas de CC que presentan HR-HPVs (5,6). Incluso se ha reportado que el daño al DNA inducido por metabolitos del estrógeno como el 16 α -OH-estrona puede llevar a carcinogénesis cervical (7,8); este compuesto se une covalentemente a los receptores de estrógeno prolongando el efecto de la hormona (9-11).

Varios trabajos en ratones transgénicos, en particular en los ratones K14 E6/E7 o K14E7 (los cuales expresan las oncoproteínas virales en la capa basal de los epi-

telios) sugieren que los estrógenos juegan un papel crítico no sólo en la génesis del CC sino también en su desarrollo (12).

Los retinoides naturales, en particular el ácido retinoico (RA del inglés) que es el más potente metabolito biológicamente activo de la vitamina A, poseen efectos antiproliferativos sobre las células cancerosas y han sido usados como agentes quimioterapéuticos en lesiones cancerosas y pre-cancerosas (13, 14). Las acciones fisiológicas de los retinoides están mediadas primariamente por los Receptores al Acido Retinoico (RARs) y por los receptores RXRs. El epitelio cervical columnar es muy sensible a los niveles de vitamina A ya que sobreexpresa los receptores RAR α , RAR β y RXR (α y β). Recientemente, nuestro grupo de trabajo encontró que estos receptores participan tanto en la homeostasis del epitelio cervical, como en cáncer cervical, ya que la ausencia de estos receptores coopera con los oncogenes E6 y E7 de los HR-HPVs en el desarrollo de esta neoplasia (15; artículo en preparación). De gran interés ha sido la observación de que RAR β inhibe al factor de transcripción AP1 (oncogénico) y actúa como supresor de tumores (16, 17). También ha sido importante determinar que las alteraciones en la expresión de RAR β son muy frecuentes en cánceres humanos, incluyendo el CC (18-20).

En conclusión, hay muchos factores adicionales a la presencia de HR-HPV que cooperan con este virus en el desarrollo de CC. La exposición crónica a estrógeno es un factor clave en el desarrollo de esta enfermedad; los estrógenos aumentan la expresión de los oncogenes E6/E7 de los HR-HPVs, estimulan la proliferación celular, inhiben apoptosis y sus metabolitos causan daño al DNA. Por otro lado, la deficiencia en retinoides está implicada en metaplasia cervical escamosa y una baja expresión del gen supresor de tumores RAR β promueve proliferación celular dependiente de AP1. La activación sinérgica de la proliferación celular por oncoproteínas virales, por estrógenos y por la inhibición en la expresión de RAR β (o el bajo consumo de retinoides) puede llevar a cáncer cervical.

Referencias:

- 1.- Boyer SN, Wazer DE, Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res* 1996;56:4620-4624.
- 2.- Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990; 63:1129-1136.

- 3.- Nguyen ML, Nguyen MM, Lee D, Griep AE, Lambert PF. The PDZ ligand domain of the human papillomavirus type 16 E6 protein is required for E6's induction of epithelial hyperplasia in vivo. *Journal of Virology* 2003; 77:6957-6964.
- 4.- Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low-and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994; 140:700-710.
- 5.- Mitrani-Rosenbaum S, Tsvieli R, Tur-Kaspa R. Estrogen stimulates differential transcription of human papillomavirus type 16 in SiHa cervical carcinoma cells. *J Gen Virol* 1989; 70(Pt 8):2227-2232.
- 6.- Kim CJ, Um SJ, Kim TY, Kim EJ, Park TC, Kim SJ., et al. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells. *Int J Gynecol. Cancer* 2000; 10:157-164.
- 7.- Auborn KJ, Woodworth C, DiPaolo JA, Bradlow HL. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. *Int J Cancer* 1991;49:867-869.
- 8.- Swaneck GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 alpha-hydroxysterone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:7831-7835.
- 9.- de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103:7905-708.
- 10.- Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJLM, Shah DV, Walboomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 202;359:1085-1092.
- 11.- Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study *Lancet* 359;1093-1110.
- 12.- Brake T, Lambert PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:2490-2495.
- 13.- Fields AL, Soprano DR, Soprano KJ. Retinoids in biological control and cancer. *J Cell Biochem* 2007;102:886-898.
- 14.- Robinson-Rechavi M, Escrivá García H, Lauer V. The nuclear receptor superfamily. *J Cell Sci* 2003; 116:585-586.
- 15.- Ocadiz-Delgado R, Castaneda-Saucedo E, Indra AK, Hernandez-Pando R, Gariglio P. Impaired cervical homeostasis upon selective ablation of RXRalpha in epithelial cells. *Genesis* 2008;46:19-28.
- 16.- De-Castro J, Soto U, van Riggelen J, Schwarz E, Hausen HZ, Rösli F. Ectopic expression of nonliganded retinoic acid receptor beta abrogates AP-1 activity by selective degradation of c-Jun in cervical carcinoma cells. *J Biol Chem* 2004;279:45408-45416.
- 17.- De-Castro J, Göckel-Krzikalla E, Rösli F. Retinoic acid receptor beta silences human papillomavirus-18 oncogene expression by induction of de novo methylation and heterochromatinization of the viral control region. *J Biol Chem* 2007; 282:28520-28529.
- 18.- Geisen C, Denk C, Gremm B, Baust C, Karger A, Bollag W, et al. High-level expression of the retinoic acid receptor beta gene in normal cells of the uterine cervix is regulated by the retinoic acid receptor alpha and is abnormally down-regulated in cervical carcinoma cells. *Cancer Res* 1997; 57:1460-1467.
- 19.- Geisen C, Denk C, Krupper JH, Schwarz E. Growth inhibition of cervical cancer cells by the human retinoic acid receptor beta gene. *Int J Cancer* 2000; 85:289-295.
- 20.- Ivanova T, Petrenko A, Gritsko T, Vinokourova S, Eshilev E, Kobzeva V, et al. Methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta 2 gene in cervical cancer. *BMC Cancer* 2002;2-4.



DISTINCIONES y premios

PROFESORES DEL PCG-UACM INGRESAN Y PERMANECEN EN EL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES (SNI) DEL CONACYT.



Foto: Solange Archer, PCG



El SNI tiene por objeto promover y fortalecer, a través de la evaluación, la calidad de la investigación científica y tecnológica y la innovación que se produce en el país.

El Sistema contribuye a la formación y consolidación de investigadores con conocimientos científicos y tecnológicos del más alto nivel como un elemento fundamental para incrementar la cultura, productividad, competitividad y el bienestar social.

Los profesores del PCG el **Dr. José Olivares Trejo** y el **Dr. Mauricio Castañón** ingresaron al nivel I del SNI, como reconocimiento a su trayectoria académica.

Así mismo, se ratificó la permanencia del **Dr. César López-Camarillo** como miembro del SNI Nivel I durante el siguiente periodo de 4 años.

PREMIAN A INVESTIGADORES DEL PCG-UACM



Investigadores del PCG-UACM ganan el XX Premio Nacional de Investigación de la Fundación GlaxoSmithKline y la Fundación Mexicana para la Salud.

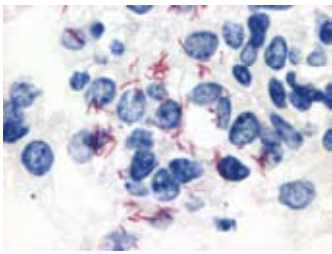
El Premio Nacional de Investigación celebra este año su 20º aniversario. Este galardón reconoce el trabajo de investigadores y científicos mexicanos preocupados por el desarrollo de novedosos proyectos en materia de salud para mejorar la calidad de vida de las personas. La Fundación GlaxoSmithKline y la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD) entregaron este

10 de septiembre de 2009, en la Academia Nacional de Medicina, el XX Premio Nacional de Investigación a los mejores proyectos desarrollados por investigadores mexicanos en las áreas de Biomédica Básica, Clínica, Epidemiológica, Odontológica así como la nueva categoría en Economía de la Salud.

Este año el Posgrado en Ciencias Genómicas participó con el trabajo titulado: **“Análisis de la presencia de micobacterias en estado latente en muestras de tejido pulmonar y extrapulmonar de humano y ratón”**, el cual fue seleccionado como el trabajo ganador del 1er. lugar en la Categoría Epidemiológica y cuyos autores fueron el **M. en C. Jorge Alberto Barrios Payán**, estudiante del programa de doctorado del PCG-UACM, el **Dr. Mauricio Castañón Arreola**, Profesor Investigador del PCG-UACM; el **Dr. Rogelio Hernández Pando** y la **Dra. Diana Aguilar León** investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”.

La Universidad Autónoma de la Ciudad de México en colaboración con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” fueron reconocidas por la Fundación GlaxoSmithKline y FUNSALUD como sede del trabajo ganador.

El proyecto galardonado, es un estudio basado en la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en estado latente, en muestras de tejidos colectados de autopsias realizadas en personas que murieron por causas ajenas a la tuberculosis y que no tenían antecedentes previos de enfermedad tuberculosa. Durante el desarrollo de este trabajo, se detectó la presencia de material genético micobacteriano en varios tipos celulares, tanto fagocitos profesionales como células carentes de capacidad lítica. Estas evidencias muestran la capacidad que tiene este microorganismo para evadir al sistema inmunológico. Durante la latencia el bacilo no se encuentra en un estado de replicación activa, por lo tanto no se ve afectado por la acción de los fármacos antituberculosos dirigidos principalmente contra bacilos en este estado



Mycobacterium tuberculosis.
Visualización mediante tinción de Ziehl-Neelsen.

de replicación. El estado de latencia le permite al bacilo persistir en el organismo a lo largo de la vida del individuo esperando que este se inmunosuprima por causas tan diversas como infección con VIH, diabetes, desnutrición, alcoholismo, etc., para salir de este estado y producir enfermedad activa. Según datos de la OMS, actualmente se sospecha que un tercio de la población mundial está infectada pero no enferma de tuberculosis, es decir, alberga a la micobacteria en estado latente.



El Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal otorga el premio Ciudad Capital: Heberto Castillo Martínez a Profesor-Investigador del PCG-UACM

Con el objetivo de reconocer las contribuciones aportadas por científicas y científicos latinoamericanos en distintas áreas del conocimiento, el Gobierno del Distrito Federal, a través de su Instituto de Ciencia y Tecnología, convocó a las instituciones de educación superior, a la comunidad científica y tecnológica y a la sociedad en general, a proponer candidaturas para los: **PREMIOS CIUDAD CAPITAL: HEBERTO CASTILLO MARTÍNEZ Edición 2009 "Rumbo al Bicentenario", "Por la generosidad de compartir el conocimiento"**, para científicas y científicos consagrados y jóvenes menores de 45 años en las categorías de Tecnologías Urbanas, Salud, Medio Ambiente, Ciencias Básicas, Educación, Ciencia y Sociedad.

En la edición 2009 se premiaron a personas físicas cuya trayectoria en investigación o desarrollo tecnológico en las áreas referidas contribuyeron de manera notable a acrecentar el conocimiento y a usarlo a favor de la so-

ciudad, de acuerdo a su edad. El Consejo de Premiación estuvo integrado por las y los titulares de reconocidas instituciones científicas y académicas.

En la presente edición de los Premios Ciudad Capital, el **Dr. César López-Camarillo** profesor-investigador del Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM, resultó ganador en la categoría de Investigador Joven en el área de Salud.

El Dr. López Camarillo terminó su Doctorado en el Programa de Biomedicina Molecular de la ENMyH-IPN en 2003, durante el cual estudió los mecanismos de degradación del ARNm del gen de resistencia a fármacos *EhPgp5* en *Entamoeba histolytica*. El producto de su trabajo doctoral derivó en la publicación de 8 artículos de investigación, el principal de ellos en la revista *Journal of Biological Chemistry*. Su tesis Doctoral fue reconocida con mención honorífica en la ENMyH-IPN y también fue merecedora del Premio Nacional Lola e Igo Flisser-OUIS-UNAM con Mención Honorífica al mejor trabajo Doctoral en el área de Parasitología en 2005.

Desde el año 2003 a la fecha, el Dr. López Camarillo está adscrito a la UACM, en donde ha formado un nuevo grupo de investigación implementando metodologías basadas en la Genómica, Bioinformática y Proteómica para el estudio de las bases moleculares de la amibiasis y del cáncer de mama. Su trabajo "Identificación de nuevos genes que participan en la respuesta genómica al daño del DNA en el patógeno humano *E. histolytica*" realizado en el PCG fué reconocido por la Fundación GSK-FUNSALUD al otorgarle el XIX Premio Nacional de Investigación Biomédica en 2008. Por otra parte, participa en actividades docentes que incluyen la coordinación de cursos de Posgrado y la tutoría y asesoramiento de estudiantes de nivel Maestría y Doctorado de la UACM, la ENMH-IPN y el CINVESTAV-IPN. Es revisor de manuscritos científicos de las revistas internacionales *Experimental Parasitology*, *BMC Evolutionary Biology*, *Journal of Photochemistry and Photobiology* e *Infection*, *Genetics and Evolution* y es editor regional del *Current Research Journal of Biological Sciences*. Pertenece al SNI nivel I y es revisor de proyectos sometidos a diversas convocatorias del CONACyT y del ICYT. A la fecha, ha publicado 24 artículos originales en revistas científicas internacionales con arbitraje estricto, 6 capítulos de libros nacionales y 2 internacionales.

Como parte de los festejos del Bicentenario, el Jefe de Gobierno del Distrito Federal hará la entrega, en ceremonia solemne de los Premios Ciudad Capital: Heberto Castillo Martínez, el 27 de noviembre de 2009.



NUEVOS PROYECTOS DEL PCG-UACM con financiamiento externo



Foto: Kim Steele

UNA PARTE FUNDAMENTAL EN EL DESARROLLO DE LAS INVESTIGACIONES QUE SE LLEVAN A CABO EN EL PCG, LO CONSTITUYE LA BÚSQUDA DE RECURSOS Y FONDOS INDISPENSABLES EN EL FORTALECIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA.



El pasado 28 de agosto de 2009 se publicaron los resultados de la convocatoria del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT, donde se aprobaron 2 proyectos de profesores del PCG-UACM.

El Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social es un Fideicomiso creado para brindar soluciones a las principales problemáticas que afectan al Sector Salud del país y brinda financiamiento a instituciones educativas y centros de investigación que realizan investigación científica de calidad.

PROYECTOS APROBADOS

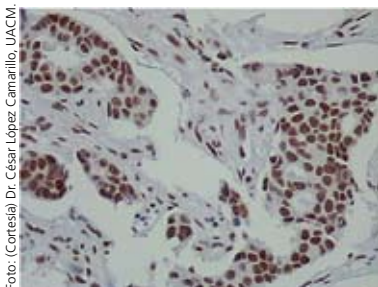


Foto: (Cortesía) Dr. César López Camarillo, UACM.

Detección de la proteína RAD50 en una biopsia tumoral de cáncer de mama.

Proyecto: Perfiles de expresión genómica de microRNAs en biopsias de tumores de cáncer de mama esporádico en población Mexicana. CONACYT 2009-01-115306. Clave 115306. **Responsable: Dr. César López-Camarillo.**

Proyecto: Búsqueda de marcadores pronósticos mediante el análisis proteómico de biopsias de tumores de cáncer de mama triples negativo en la población Mexicana. Clave 112454. CONACYT SALUD-2009-01-112454. **Responsable: Dr. César López-Camarillo.**



PROYECTOS DEL PCG en desarrollo

EN EL PCG SE DESARROLLAN DIVERSOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN LAS LÍNEAS PRIORITARIAS DEL CONOCIMIENTO. EN ESTA SECCIÓN SE RESUMEN ALGUNOS DE LOS TRABAJOS DE TESIS EXPERIMENTAL QUE DESARROLLAN ACTUALMENTE LOS ESTUDIANTES DEL PCG.



Foto: Archivo, PCG

Estudio de la diversidad genética de diferentes aislados de campo de *Anaplasma marginale* M. en C. Elizabeth J. Castañeda Ortiz Estudiante de Doctorado en Ciencias Genómicas

Anaplasma marginale es una bacteria intracelular obligada que infecta eritrocitos de bovinos y otros ruminantes silvestres como búfalos, antílopes y bisontes; esta rickettsia fue identificada por primera vez en el año de 1896 en el Sur de África y es descrito como un punto localizado en la membrana del eritrocito (**Fig. 1**). Este microorganismo ocasiona la Anaplasmosis bovina, esta enfermedad se encuentra distribuida en todo el mundo y es de carácter endémico en regiones tropicales y subtropicales; generando grandes pérdidas económicas equivalentes a más de \$800 millones de dólares anuales en el sector ganadero, esto solamente en Latinoamérica.

A. marginale se puede transmitir por diferentes vías: a) Vía biológica, en la que garrapatas infectadas con la bacteria, transmiten al microorganismo en el momento en que se alimentan del bovino (**Fig. 2**), o b) Vía mecánica en la que la bacteria es transmitida por el uso de material quirúrgico contaminado con sangre infectada o bien a través de insectos hematófagos tales como moscas de establo, mosquitos y tábanos.

Una vez que el bovino se infecta con *A. marginale* este puede presentar dos fases de la enfermedad. La primer fase, denominada aguda, se establece durante los primeros 28 días post-infección. Durante este periodo la enfermedad es más grave y se presentan síntomas como fiebre, anemia severa, ictericia, aletargamiento, pérdida de peso, disminución en la producción de leche, abortos, e incluso la muerte; durante esta fase se pueden encontrar hasta el 70% de los eritrocitos infectados. Si el

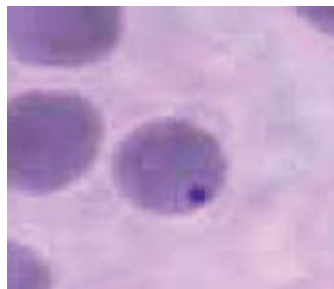


Foto: Cortesía del Dr. Juan Mosqueda Gualillo, Universidad Autónoma de Querétaro

Fig. 1 *Anaplasma marginale* identificado dentro de un eritrocito bovino, mediante una tinción con Giemsa.

animal sobrevive a esta etapa se establece la fase crónica en la cual los bovinos permanecerán infectados durante toda su vida y continúan presentando ciclos de anemia, sirviendo así como reservorios de esta bacteria.

A pesar del impacto económico que tiene la Anaplasmosis bovina en la industria ganadera no se ha podido desarrollar una vacuna efectiva que permita proteger a los animales, debido a que existe una amplia variedad de cepas de *A. marginale* distribuidas en todo el mundo. Actualmente, se están realizando estudios a nivel genómico de diferentes cepas del microorganismo para identificar diferencias y similitudes en genes involucrados en eventos de la supervivencia, replicación, transmisión y evasión de la respuesta inmune por parte de esta bacteria, con la finalidad de generar una vacuna de ADN que proporcione protección contra este microorganismo.

Esta bacteria tiene un genoma circular que está constituido por 1.2 Mb, en el cual se han identificado 949 genes que codifican para diferentes proteínas, de éstas, 62 codifican para proteínas de membrana externa. Estos genes han sido clasificados dentro de dos superfamilias denominadas *msp1* y *msp2* (por sus siglas en inglés *major surface protein*) y codifican para proteínas que participan en procesos de infección y evasión de la respuesta inmune del animal.

Actualmente en el posgrado de Ciencias Genómicas de UACM, se llevan a cabo diferentes investigaciones de enfermedades con relevancia veterinaria bajo la dirección de la **Dra. Minerva Camacho Nuez**. En el caso específico del presente proyecto estudiamos diversos genes como *msp1 α* , el cual se utiliza para llevar a cabo la identificación del genotipo de la cepa que se encuentra estableciendo la infección en los animales; para lo cual se amplifica, se clona y secuencia el extremo 5' del gen, que posee repetidos de 84 a 87 pares de bases que determinan los genotipos. Hasta el momento hemos identificado 38 genotipos diferentes, de los cuales 28 son genotipos nuevos, con repetidos que no han sido reportados, con estos resultados se identificó a la cepa dominante de la región de estudio, es decir la que se encontraba estableciendo el mayor número de infecciones en los animales analizados.

Por otra parte, de la cepa dominante se identificará el repertorio de genes de *msp2* y *msp3* los cuales codifican proteínas que participan en la evasión de la respuesta inmune del bovino y la persistencia de la enfermedad. En diversos estudios se ha reportado que la secuencia de estos genes son divergentes entre diferentes genotipos de *A. marginale*.

La información aportada en el presente proyecto se utilizará para llevar a cabo la comparación genómica intraespecie de *A. marginale*, ya que se cuenta con la secuencia completa del genoma de 2 cepas (St. Maries y Florida) y con el 94% de la secuencia del genoma de 3 cepas más (Virginia, Mississippi y Puerto Rico) éstas han sido secuenciadas por el equipo de investigación del Dr. Guy H. Palmer perteneciente a la Universidad de Washington (USA) con el cual colaboramos en este proyecto. Esta investigación proporcionará datos epidemiológicos, filogenéticos y del grado de variación en las poblaciones bacterianas de estudio lo que contribuirá al desarrollo de estrategias para el control de la anaplasmosis.



Foto: Cortesía del M. en C. Elba Rodríguez, Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Fig. 2 Garrapatas de la especie *Rhipicephalus microplus*, la cual se encuentra ampliamente distribuida en México.



TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN GENÓMICA del PCG presentados en foros nacionales e internacionales



Imagen: www.psicodocumentos.udc.cl

EL TRABAJO REALIZADO EN EL PCG-UACM HA SIDO DIVULGADO EN DIVERSOS CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES. EN ESTOS EVENTOS SE EXPONEN LOS RESULTADOS MÁS RELEVANTES DE LAS INVESTIGACIONES QUE REALIZAN LOS PROFESORES-INVESTIGADORES Y ESTUDIANTES DE MAESTRÍA Y DOCTORADO.



En los días 21 al 26 de Septiembre de 2009 se llevó a cabo el **XVII Congreso Nacional de Parasitología** en la ciudad de Aguascalientes, México. En este congreso participaron Profesores-Investigadores y estudiantes del PCG, y reunió a la comunidad científica nacional que trabaja en el área de la parasitología.

TRABAJOS PRESENTADOS

- César López-Camarillo, Christian Weber, Nancy Guillen, Laurence A. Marchat. Análisis genómico de la respuesta al daño al ADN en *Entamoeba histolytica*. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.
- Olga N. Hernández de la Cruz, Laurence A. Marchat, Itzel López Rosas, César López Camarillo. Caracterización del factor de transcripción EhPC4 de *Entamoeba histolytica*. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.
- Helios Cárdenas, Eric Meneses, Azucena Ocampo, Selene Zarate, Luis Brieba, Esther Orozco, Elisa Azuara-Liceaga. Identificación genómica de factores de transcripción en *Entamoeba histolytica*. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.
- Azucena Ocampo Bárcenas, Helios Cárdenas, Selene Zarate, Luis Brieba, Esther Orozco y Elisa Azuara Liceaga. Análisis funcional de las secuencias de reconocimiento a MYB en *Entamoeba histolytica*. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.
- Laura Itzel Quintas-Granados, Bertha Isabel Carvajal-Gámez, Rossana Arroyo, Jaime Ortega-López, Elizabeth Álvarez Sánchez. Identificación de la enzima DHS en *Trichomonas vaginalis*. XVII Con-

greso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.

- Laura Vázquez Carrillo, Itzel Quintas-Granados, Rossana Arroyo, Mauricio Castañón-Arreola, Elizabeth Álvarez Sánchez. Caracterización de la interacción de *Trichomonas vaginalis* con las células prostáticas DU145. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.

- Elizabeth Jacqueline Castañeda-Ortiz, Juan Mosqueda, Guy H. Palmer, Alfonso Falcon, Alberto Ramos, Minerva Camacho Nuez. Estudio de la diversidad genética de diferentes aislados de campo de *Anaplasma marginale*. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.

TRABAJOS PREMIADOS

- Itzel López Rosas, Laurence A. Marchat, Esther Orozco, Olga N. Hernández de la Cruz, César López Camarillo. Caracterización de la posible desadenilasa EhCAF1 en *Entamoeba histolytica*. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.

- Bertha Carvajal Gámez, Rossana Arroyo, Elizabeth Álvarez Sánchez. Identificación y caracterización del gen TvIF-5A de *Trichomonas vaginalis*. XVII Congreso Nacional de Parasitología. 21-26 septiembre, Aguascalientes, México.



En los días 21 al 25 de septiembre de 2009 se llevó a cabo la **II Semana de la Ciencia e Innovación 2009** que organizó el ICYT-DF en la Ciudad de México. Los títulos de los trabajos y los participantes del PCG-UACM se resumen a continuación.

• **Miguel A. Fonseca Sánchez, Sergio Rodríguez Cuevas, Elizabeth Álvarez Sanchez, Juan P. Luna Arias, César López-Camarillo.** Análisis proteómico de tumores de cáncer de mama de pacientes mexicanas: identificación de glioxalasa I como un posible marcador tumoral. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el ICYT-DF. MAFS es becario por el ICYT-DF.

• **Lopez-Casamichana M.** The clinical DNA diagnosis laboratoty of UACM: a new scientific tool to face critical problems of Mexican population. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el ICYT-DF.

• **J. P. Luna-Arias, K. M. Suárez Galván, L. I. López Garrido, M. L. Labra Barrios, C. Silva Sánchez, J. M. Hernández, A. Pérez, M. E. Herrera-Aguirre, F. Enriquez Rincón, P. Figueroa Arredondo, G. León Ávila, S. Rodríguez Cuevas, C. López Camarillo.** Protein Biomarker Discovery for the Diagnosis of Breast Cancer in Mexican Women Employing a Proteomic Approach . II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el ICYT-DF.

• **Carrizo Chávez MA, González López MA, Velázquez Guadarrama N, Olivares Trejo José.** frpBI is a *Helicobacter pylori* protein involved in iron acquisition when human hemoglobin is used as iron source. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el ICYT-DF. CCMA y GLMA son becarios por el ICYT-DF.

• **Vazquez-Carrillo LI, Quintas Granados LI, Arroyo Verastegui R, Castañon Arreola M, Alvarez ME.** Proteomic analysis of the interaction of *Trichomonas vaginalis* with prostatic cells. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el ICYT-DF.

• **Nicolini H, Genis A, Camarena B, Martinez A, Meyenberg N, Ochoa M, Santana D, Lanzagorta N.** Epi-

genetics of cognition and neurophysiology in a twin simple from mexico City: potential endophenotypes for obesity and addiction. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el ICYT-DF.

• **Cárdenas Hernández H, Zarate S, Azuara Liceaga E.** Structural analysis of the interactions of *Entamoeba histolytica* EhMybS3 with DNA. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el CONACyT #79293. CHH es becario por el ICYT-DF.

• **Castañon Arreola M, Dorantes Torres CV, Vargas Romero F, Carranza Salazar C, Castillejos Lopez M, Mendoza Hernandez G.** Identification and serologic markers for diagnostic of tuberculosis and latent tuberculosis infection. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el ICYT-DF.

• **Martinez M, Rodriguez MA, Garcia Rivera G, Sanchez T, Hernandez Pando, Aguilar D, Orozco E.** Evaluation of immunogenicity and protective efficacy of a pcDNA-Ehcpadh vaccine in haster. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por CONACyT.

• **Carvajal Gamez BI, Arroyo R, Alvarez-Sanchez ME.** Clonación del gen tveif-5a2 de *Trichomonas vaginalis*. II Semana de la Ciencia e Innovación, 21-25 septiembre 2009. México D.F. Proyecto financiado por el CONACyT #83808. CGBI es becario por el ICYT-DF.



NOTICIAS

del mundo de la ciencia



Ilustración: Andrew Stanton

PEQUEÑOS TUMORES OVÁRICOS DE ESTADIOS TEMPRANOS DEFINEN EL DESAFÍO DE LA DETECCIÓN PRECOZ

Según la Sociedad Americana del Cáncer, unas 15.000 mujeres en los Estados Unidos y 140.000 mujeres en todo el mundo mueren debido al cáncer ovárico cada año. La gran mayoría de estas muertes es debido a que generalmente se descubren sólo después que el cáncer se ha diseminado.

En México, algunos reportes ubican al cáncer de ovario en tercer lugar de prevalencia en las mujeres, después del cáncer de mama y el cervicouterino. Cada año se registran entre dos mil 140 y dos mil 300 nuevos casos en nuestro país. Sin embargo, al igual que los otros, cáncer de ovario se detecta en estados avanzados y causa un número importante de muertes.

El diagnóstico temprano puede salvar hasta el 60% de las mujeres que padecen cáncer de ovario. Actualmente los análisis disponibles detectan el cáncer ovárico cuando tiene aproximadamente el tamaño de la cebolla en la fotografía. Para reducir la mortalidad por cáncer ovárico en un 50 por ciento, se necesitaría un análisis de detección temprana para poder detectar de forma confiable tumores del tamaño de un grano de pimienta.

Un nuevo estudio de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (<http://www.hhmi.org>) demuestra que la mayoría de los tumores ováricos en



Foto: Patrick Brown. HHMI

Actualmente los análisis disponibles detectan el cáncer ovárico cuando tiene aproximadamente el tamaño de la cebolla.

estadios tempranos tienen, durante años, un tamaño que es mil veces más pequeño del que los análisis existentes pueden detectar con confiabilidad. Pero los investigadores dicen que sus resultados también indican nuevas oportunidades para detectar el cáncer ovárico –durante un período de alrededor de cuatro años en el cual la mayoría de los tumores son lo suficientemente grandes como para ser vistos con un microscopio, pero todavía no se han diseminado–.

“Nuestro trabajo nos da una idea de los primeros eventos en la vida de un tumor ovárico, antes de que la paciente sepa que está allí”, dice el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Patrick O. Brown. “Demuestra que existe un largo período de tiempo para la detección temprana de esta enfermedad que podría salvar vidas, pero que el tumor se disemina cuando sigue siendo muy pequeño para ser

detectado por cualquiera de los análisis que se han desarrollado o se han propuesto hasta la fecha”.

“En lugar de detectar típicamente a estos cánceres en una etapa muy avanzada, la detección de los mismos en un estadio temprano sería importante para salvar vidas”, dice Brown, que se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford. Agrega que la detección precoz les permitiría a los cirujanos remover un tumor antes de que se disemine.

El artículo –del cual es coautor Chana Palmer de la Fundación Canary, que es una organización sin fines de lucro centrada en la detección temprana del cáncer– fue publicado el 28 de julio de 2009, en la revista de acceso abierto PLoS Medicine. El artículo completo está accesible en (<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10000114>)

“Casi como con todo lo relacionado con el cáncer. . . mientras más de cerca se lo mira, más difícil parece el problema”, dice Brown. “Lo que no quiere decir que crea que no tiene solución. Sólo que es difícil”.

En cuanto a la búsqueda para desarrollar métodos de detección precoz para el cáncer ovárico, Brown dice, la ciencia no ha tomado la sartén por el mango. Así que él y Palmer aprovecharon datos publicados sobre tumores ováricos para generar una mejor comprensión de cómo progresa el cáncer en sus primeros estadios. El equipo analizó datos sobre tumores ováricos de tipo seroso que fueron descubiertos cuando mujeres aparentemente sanas con alto riesgo genético para el cáncer ovárico se quitaron profilácticamente los ovarios y las trompas de Falopio. La mayor parte de los tumores eran de tamaño microscópico; no fueron detectados cuando el tejido extraído fue examinado a ojo sin utilizar el microscopio.

El análisis descubrió mucha información inexplorada. Treinta y siete de los tumores tempranos habían sido medidos precisamente cuando fueron extirpados –lo que proporcionaba nuevos detalles sobre el tamaño de los tumores cuando se desarrollaban previamente a la intervención, dice Brown–. Al extrapolar esta distribución de tamaño “oculta” a la distribución de tamaño de tumores más grandes y clínicamente evidentes, los investigadores pudieron desarrollar un modelo de cómo los tumores crecían y progresaban. “Esencialmente estamos intentando construir una historia sobre cómo progresan estos tumores que refleje los datos”, explica Brown.

Entre los descubrimientos del estudio se encuentra que:

- Los tumores ováricos serosos existen por lo menos cuatro años antes de que se diseminen.
- El cáncer seroso típico tiene menos de tres milímetros de sección en el 90 por ciento de este “período de tiempo que se puede utilizar para la detección temprana”.
- Es dos veces más probable que estos tumores tempranos estén en las trompas de Falopio que en los ovarios.

- Para reducir la mortalidad de este cáncer a la mitad, una prueba anual de detección temprana necesitaría detectar tumores de cinco milímetros de diámetro o menos –como el tamaño de un grano de pimienta negra y mil veces menor que los cánceres que hoy se detectan típicamente–.

El laboratorio de Brown ahora está buscando formas de aprovechar el período de tiempo en el que se

“CASI COMO CON TODO LO RELACIONADO CON EL CÁNCER... MIENTRAS MÁS DE CERCA SE LO MIRA, MÁS DIFÍCIL PARECE EL PROBLEMA. LO QUE NO QUIERE DECIR QUE CREA QUE NO TIENE SOLUCIÓN. SÓLO QUE ES DIFÍCIL.”. -PATRICK O. BROWN

puede detectar tumores microscópicos e intervenir antes de que el cáncer se disemine. Una estrategia que el laboratorio está utilizando es examinar tejidos cerca de los ovarios, en el tracto reproductivo femenino, en búsqueda de proteínas u otros marcadores moleculares que podrían indicar la presencia de cáncer. Brown dice que la respuesta a otra pregunta también podría resultar útil: si hay algún flujo confiable de material de los ovarios y de las trompas de Falopio a través del útero y del

cuello del útero hacia el interior de la vagina –material que podría ser estudiado para buscar un marcador específico del cáncer–

A pesar de que la ciencia comprende ampliamente el cáncer a nivel molecular, la identificación de marcadores moleculares simples que indiquen la presencia de la enfermedad en estadios tempranos ha sido un problema. Un marcador sanguíneo actual, CA-125, ha resultado ser útil para el monitoreo del cáncer ovárico en estadio tardío, pero no ha servido para la detección temprana. Por lo tanto, el laboratorio de Brown también está buscando biomarcadores que sólo estén presentes en tumores ováricos y no en células sanas, en lugar de confiar en los análisis que buscan niveles inusualmente altos de una molécula que es parte de la biología normal (como CA-125). Los investigadores están secuenciando extensamente

todas las moléculas de ARN mensajero (que llevan la información para la producción de proteínas específicas) en células de cáncer ovárico, buscando evidencia de proteínas en estas células que nunca se encontrarían en células no cancerígenas. Estas moléculas variantes se podrían producir como resultado de reordenamientos cromosómicos –cuando el genoma se corta y se empalma de formas inusuales– en cánceres ováricos. “Es una posibilidad remota”, dice Brown, “pero es lo suficientemente importante para intentarlo”.

Fuente de la información: Howard Hughes Medical Institute News (<http://www.geiscollection.com/news/brown20090728-esp.html>). Reproducción autorizada.

ENCENDIENDO LA ALARMA CUANDO EL ADN SE DAÑA

Científicos descubren un grupo de proteínas que monitorean y responden rápidamente cuando el ADN sufre daño.

Nuestro genoma se encuentra bajo el constante ataque de diversos agentes externos que incluyen la radiación de luz ultravioleta (UV), compuestos químicos y las toxinas, los cuales pueden dañar el material genético y romper la doble cadena del ADN. El rompimiento de la doble cadena del ADN es un evento catastrófico para nuestras células debido a que puede ser el origen de mutaciones que deriven en cáncer y otras enfermedades genéticas.

Desde hace muchos años, los científicos saben que cuando el ADN es dañado, la célula enciende un mecanismo que consiste en la activación de proteínas para que realicen el proceso de reparación del ADN. Mutaciones y defectos en estas moléculas conocidas como proteínas de reparación del

ADN, resultan en la reparación deficiente del ADN por lo que estas células probablemente mueran o bien hereden el daño a sus células hijas, lo cual no es lo mejor para las células debido a que estas alteraciones en el ADN pueden ocasionar cáncer. El ejemplo más claro de cómo la alteración en proteínas de reparación del ADN puede causar cáncer lo constituye la proteína p53, la cual participa activamente en la reparación del ADN. Se han descrito muchos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, cervicouterino, próstata, gástrico, colon y páncreas, entre muchos otros mas, en los cuales la proteína p53 esta mutada o ausente.

Sin embargo deben de existir más moléculas que participen en la reparación del daño al ADN, ya sea activando las señales de alerta del daño o bien participando directamente en se reparación, las cuales son desconocidas a la fecha. En un estudio reciente publicado en al prestigiada revista *Nature Structural and Molecular Biology*, investigadores del European Molecular Biology Laboratory (EMBL) en

Heidelberg, Alemania, identificaron una familia completa de proteínas capaces de dirigir la señal de alerta de daño al ADN.

Nuestro genoma es un depósito de información genética que guía la construcción y función de las células de todo el cuerpo. Día con día existe daño al ADN celular, el cual puede producir mutaciones, de manera tal que las proteínas de reparación del ADN deben de detectar apropiadamente el daño y movilizarse rápidamente a los sitios de daño genotóxico en caso de emergencia.

Debido a que nuestro ADN es tan largo, este necesita ser enrollado y compactado en proteínas denominadas histonas, formando un complejo estructural ADN-proteínas conocido como cromatina. Desde hace más de 50 años se conoce que la enzima PARP1 (poli-(ADP-ribosa) polimerasa), uno de los componentes adicionales de la cromatina, se activa en respuesta al daño del ADN induciendo una señal molecular la cual detona la alarma de daño. La PARP1 lleva a cabo la poli-ADP-ribosilación de proteínas involucradas en la transcripción y la formación de la cromatina. En un artículo reciente publicado en *Nature Structural and Molecular Biology*, el grupo de investigación de Andreas Ladurner y sus colegas del EMBL han identificado por primera vez una familia completa de proteínas que responden a la señal de daño al ADN uniéndose a PARP1 directamente.

Estas proteínas contienen una región especial denominada macrodominio. Los científicos utilizaron radiación laser para provocar daño al ADN y después analizaron la localización de estas proteínas que previamente habían sido marcadas con fluorescencia. Bajo el microscopio, fue posible observar que las proteínas fluorescentes se dirigieron rápidamente al sitio del daño del ADN donde interactúan con

“ESTAMOS MUY EMOCIONADOS Y ESPERAMOS QUE MUY PRONTO CONOCEREMOS COMO PARP1 Y LOS MACRODOMINIOS INTERACTÚAN PARA MANTENER LA INTEGRIDAD DEL GENOMA”-ANDREAS LADURNER



Ilustración: Todd Davidson

PARP1, lo cual comprobó la importancia de estas proteínas en la respuesta al daño del ADN.

Una de las proteínas identificadas es la histona macroH2A1.1. “Esto fue sorprendente. Las histonas funcionan en el ensamblaje de

la cromatina, pero usualmente no tienen macrodominios,” dijo Ladurner. Este hallazgo es importante debido a que se conoce que algunas células cancerosas no producen la histona macroH2A1.1. El hecho de que una proteína que participa en la respuesta rápida al daño del ADN se encuentre ausente en las células, puede contribuir de forma relevante en la enfermedad. Debido a que macroH2A1.1 se encuentra embebido en la cromatina, cuando reconoce a PARP1 en

los sitios de daño condensa la cromatina en el área alrededor del sitio del daño al ADN. Los científicos están tratando de entender que es lo que está sucediendo. Una explicación sería que la compactación temporal de la cromatina y el ADN ayudaría a mantener los extremos rotos del ADN más cercanos entre sí. Esto podría incrementar la oportunidad de repararlos apropiadamente.

Con estos hallazgos, se abren nuevas perspectivas de un viejo campo de más de 40 años de investigación. “Estamos muy emocionados y esperamos que muy pronto conoceremos como PARP1 y los macrodominios interactúan para mantener la integridad del genoma”, dijo Ladurner.

Fuente de la información: European Molecular Biology laboratory (EMBL) press release. (http://www.embl-heidelberg.de/aboutus/communication_outreach/media_relations/2009/index.html)

Reproducción autorizada.

UNA SOLA NEURONA PUEDE CAMBIAR LA ACTIVIDAD DEL CEREBRO ENTERO

La pulsación de una sola neurona puede cambiar las ondas cerebrales de forma equivalente a lo que sería transformar las ondas del oleaje marino en las pequeñas ondas que se pueden observar en una laguna, según indica la nueva investigación del investigador del Instituto Médico Howard Hughes Yang Dan, de la Universidad de California, en Berkeley.

El estudio revela nueva información importante sobre cómo el cerebro controla patrones de actividad de gran escala y sugiere que una célula individual tiene más influencia de lo que se pensaba previamente. Los resultados, publicados en el número del 1 de mayo de 2009, de la revista *Science*, en última instancia podrían esclarecer cómo los caóticos patrones del cerebro pueden llevar a trastor-



Foto: MEHAU KULYK Science Photo Library

Composición digital de las pulsaciones de una célula nerviosa.

nos del sueño como el sonambulismo. Las células cerebrales utilizan impulsos eléctricos para comunicarse entre sí y guiar funciones que van desde el ritmo cardíaco y respiratorio hasta la toma de decisiones y la orientación espacial. Como el barullo de una muchedumbre, el parloteo de 100 mil millones de células neuronales en el cerebro humano crea grandes patrones de actividad comúnmente llamados ondas cerebrales.

Estos patrones revelan el estado general de vigilia del cerebro. Por ejemplo, las ondas cerebrales grandes y lentas que

están sincronizadas a lo largo del cerebro son signos del sueño profundo. "Muchas neuronas están haciendo la misma cosa al mismo tiempo", dice Dan. Durante el sueño de movimiento ocular rápido (MOR), por otra parte, distintas áreas del cerebro están menos sincronizadas, disparando en oscilaciones más pequeñas y frecuentes. Y en una persona despierta, el cerebro difunde un patrón rápido y descoordinado.

Dan y sus colegas deseaban entender cómo los patrones de ondas de gran escala influían la conexión entre dos neuronas. Sabían que las conexiones neuronales podían fortalecerse o debilitarse con el tiempo, y estos cambios parecen ser la base del aprendizaje y la memoria. Se preguntaban si el patrón total de la actividad del cerebro alteraba la capacidad de las células nerviosas de cambiar la fuerza de la conexión.

Para estudiar ratas anestesiadas utilizaron un electrodo para estimular una neurona para que dispare rápidamente y utilizaron otro electrodo cercano para activar las conexiones neuronales locales. Se utilizó un tercer electrodo para medir el patrón mayor que es emitido por todas las neuronas en el área. Querían que el estado total del cerebro siguiera siendo constante durante el experimento, pero en cambio encontraron que la excitación de una neurona podía cambiar el estado de todo el cerebro. "Inicialmente, esto resultó muy inconveniente", dice Dan. Pero luego los investigadores se dieron cuenta que el fenómeno merecía más atención. Al prestar más atención, verificaron que una neurona disparando a alta frecuencia podía llevar al cerebro de un "patrón de actividad que no es MOR" a un "patrón MOR" y viceversa.

El resultado iba en contra de la intuición. "Cada neurona hace conexiones con alrededor de 1.000 otras neuronas, pero la mayor par-

“SABEMOS QUE MUCHOS DE LOS CIRCUITOS ESTÁN INVOLUCRADOS EN EL CONTROL DEL ESTADO CEREBRAL. LO QUE ESTAMOS DICHIENDO ES QUE LA CORTEZA TAMBIÉN ES PARTE DE ESE CIRCUITO.” -YANG DAN

te de las mismas son bastante débiles”, dice Dan. Una célula diana no responderá a menos que muchas neuronas que se conectan con ella disparen al mismo tiempo y, por lo tanto, ella dice que es sorprendente que una sola neurona pueda cambiar la actividad de todo el cerebro. “Las neuronas individuales tienen más peso de lo que pensábamos”, dice.

Dan todavía no sabe cómo una célula puede ejercer tal poder. Los investigadores tuvieron que disparar una célula varias veces y rápidamente para causar el patrón de cambio, así que podrían estar emulando el efecto de muchas células que disparan a la vez. Una neurona normalmente no dispara de esa forma, así que todavía no sabemos

si la actividad de una sola neurona podría cambiar el patrón total del cerebro bajo circunstancias normales.

Los resultados agregan un nuevo giro a la forma en la que se establecen los patrones cerebrales. Los investigadores saben que ciertas estructuras cerebrales, por ejemplo el hipotálamo y el tronco cerebral, cumplen una función en el establecimiento del ritmo de la actividad cerebral global. En este estudio, Dan y su equipo estimularon las células cerebrales en un área distinta: la corteza, que es una capa delgada de neuronas ubicada en la superficie del cerebro que está involucrada en habilidades tales como el movimiento y la visión.

Dan no está seguro de la forma en la que las células de la corteza podrían controlar el estado del cerebro, pero postula que la señalización que se lleva a cabo allí podría relacionarse nuevamente con el tálamo y estimularlo para instalar un nuevo patrón. “Sabemos que muchos de los circuitos están involucrados en el control del estado cerebral”, dice Dan. “Lo que estamos diciendo es que la corteza también es parte de ese circuito”.

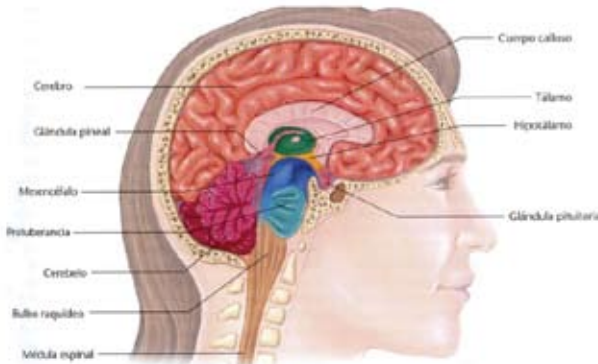
Al proporcionar nueva información sobre la forma en la que se controlan los estados del cerebro, el estudio podría brindar en última instancia nuevo conocimiento sobre qué causa ciertos trastornos del sueño. “En el sonambulismo, existe un límite confuso entre el sueño de ondas cortas y el estado de vigilia”, dice Dan. “Los músculos se mueven, pero no se está consciente de los alrededores”. La comprensión del circuito que establece los estados cerebrales podría revelar en última instancia la forma en la que se establece esa confusa situación.

En el futuro, Dan desea estudiar animales que están naturalmente despiertos o dormidos, en lugar de anestesiados, para ver si bajo condiciones normales, una sola neurona o unas pocas neuronas realmente pueden cambiar las ondas del oleaje de todo el cerebro.

**Fuente de la información: Howard Hughes Medical Institute News.
Reproducción autorizada.**



Imagen: <http://www.camina-conmigo.com/salud>



Esquema que muestra las principales estructuras del sistema nervioso central (solo parte principal de la médula espinal).

BIOMARCADORES *TUMORALES*



Fotografía: Eric Van Den Brulle

Los **marcadores de tumores**, también conocidos como biomarcadores tumorales, son moléculas producidas por las células de tumores. Estos marcadores se encuentran generalmente en la sangre, orina, saliva, tejido de tumor o en otros tejidos. Entre las características que deben de tener los marcadores están: 1) que la concentración del marcador sea dosis dependiente con el grado de proliferación tumoral y 2) que tenga una vida media suficientemente larga para medirla con técnicas analíticas de laboratorio.

Dr. César López-Camarillo

Profesor Investigador

Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM

M. en C. Miguel Ángel Fonseca Sánchez

Estudiante de Doctorado

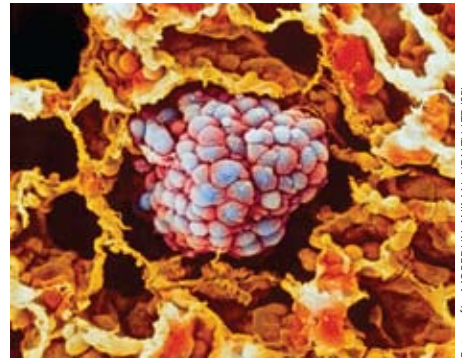
Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM

Es importante hacer notar que distintos marcadores tumorales se encuentran en distintos tipos de cáncer y la concentración de un marcador tumoral específico varía dependiendo del tipo de cáncer. Sin embargo, algunos marcadores tumorales pueden aparecer en pacientes con enfermedades no cancerosas, pero en menor frecuencia. Hasta la fecha, los investigadores han identificado más de doce marcadores que parecen expresarse en ciertos tipos de cáncer. Para algunos tipos de cáncer, las concentraciones de los marcadores tumorales reflejan el estadio (etapa o extensión) de la enfermedad. Por otra parte, existen también los llamados **marcadores de riesgo**. Diversas pruebas de laboratorio son usadas para detectar los marcadores de riesgo y ayudan a los clínicos a estimar la probabilidad de que la persona padezca un cierto tipo de cáncer.

Generalmente, los marcadores tumorales no se usan para diagnosticar el cáncer. Aunque una concentración anormal de un marcador tumoral pueda sugerir la presencia de cáncer, esto por sí mismo no es suficiente para diagnosticar el cáncer. Por lo tanto, las mediciones de los marcadores tumorales se combinan usualmente con otras pruebas tales como el análisis histopatológico de las biopsias tumorales y la correlación con los datos clínicos de los pacientes, las cuales en su conjunto permiten diagnosticar el cáncer de manera más precisa.

LOS MARCADORES DE RIESGO PUEDEN INDICAR QUE ES MÁS PROBABLE QUE APAREZCA EL CÁNCER, MIENTRAS QUE LOS MARCADORES TUMORALES PUEDEN INDICAR LA PRESENCIA DEL CÁNCER.

La concentración de un marcador tumoral puede usarse para determinar si el paciente está respondiendo de manera adecuada al tratamiento. Si la concentración disminuye o vuelve a ser normal, puede significar que el cáncer está respondiendo a la terapia, mientras que un aumento del marcador tumoral puede indicar que el cáncer no está respondiendo o bien que sigue evolucionando.



Fotografía: MOREDUN ANIMAL HEALTH LTD/SPL

Cáncer de Pulmón

Después de que termina el tratamiento, la concentración del marcador tumoral puede usarse para vigilar una recaída (regreso del cáncer). Las mediciones continuas de los marcadores tienen más significado que una sola medición. Las concentraciones de los marcadores tumorales se pueden medir cuando se diagnostica la enfermedad, durante o después de la terapia y periódicamente para evaluar el riesgo a sufrir una recaída.

Para que una prueba de detección sea útil, esta debe ser altamente sensible y específica. En términos prácticos, la sensibilidad se refiere a la capacidad de la prueba para identificar a las personas que tienen la enfermedad. La especificidad se refiere a la capacidad de la prueba para discernir entre las personas que no tienen la enfermedad y los enfermos. Desafortunadamente, la mayoría de los marcadores tumorales no son lo suficientemente sensibles o específicos para que puedan ser usados para detectar el cáncer de manera inequívoca, por lo cual deben de complementarse con otras pruebas adicionales.

Por ejemplo, el **antígeno prostático específico (APE)** es el marcador más utilizado para la detección oportuna de cáncer de próstata en hombres. La prueba de APE se usa junto con el examen digital del recto en hombres para la detección del cáncer de próstata. Los hombres con cáncer de próstata por lo general presentan niveles elevados de APE. Sin embargo, la prueba es controvertida porque no se sabe todavía si la detección temprana de cáncer usando el APE como examen selectivo de detección salva vidas en una proporción considerable. Las concentraciones elevadas de APE pueden ser causadas por la presencia de cáncer de próstata, así como por afecciones benignas. Los resultados de la prueba no son siempre claros, ya que se ha visto hombres con un nivel elevado de PSA sin que tengan cáncer; asimismo, un nivel normal de APE no significa que no haya cáncer. Es posible que nuevas versiones de la prueba APE ofrezcan una mayor precisión.

Otro ejemplo lo constituye el **marcador tumoral CA-125** que aumenta su expresión comúnmente en cáncer de ovario. Sin embargo, el

marcador sanguíneo CA-125, ha resultado ser útil para el monitoreo del cáncer ovárico en estadio tardío, pero no ha servido para la detección temprana.

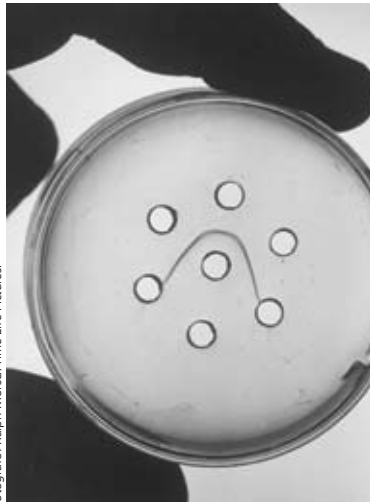
A continuación se enumeran algunos de los marcadores tumorales que han sido o siguen utilizándose en la clínica.

ALFAPETOPROTEÍNA (AFP)

La AFP puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de hígado. Los niveles normales de AFP generalmente son menores a 10 ng/ml. Los niveles de AFP a menudo son altos en los pacientes con cáncer de hígado. La AFP también es elevada en hepatitis aguda y crónica, pero rara vez es superior a 100 ng/ml en estas enfermedades. En personas sin problemas en el hígado, el valor es de 400 ng/ml. Pero en una persona con hepatitis crónica que tenga un tumor

en el hígado, los niveles de AFP superiores a 4,000 ng/ml conforman un signo de cáncer de hígado. La AFP también es útil para dar seguimiento de la respuesta al tratamiento contra el cáncer de hígado. Si el cáncer es extirpado completamente mediante cirugía, el nivel de AFP deberá bajar a niveles normales. Si el nivel vuelve a subir, a menudo indica que el cáncer ha regresado.

En ciertos tipos de cáncer testicular, la AFP también muestra niveles elevados, y se usa como seguimiento para estos tumores cancerosos. Asimismo, los niveles elevados de la AFP se observan en ciertos tipos poco comunes de cáncer ovárico conocidos como tumor del saco vitelino o cáncer de células germinales mixtas.



Fotógrafo: Ralph Morse/Time Life Pictures

La interacción del antígeno carcino-embriionario y el anticuerpo en la caja de petri es parte del proceso en la detección del cáncer de colon en la Universidad McGill.

bajo investigación. No es tan buena como una cistoscopia (observación de la vejiga a través de un tubo delgado y con una fuente de luz) para encontrar cáncer en la vejiga, pero puede ser útil al permitir que la cistoscopia sea realizada con menos frecuencia durante el seguimiento para el cáncer de vejiga.

supervivencia a largo plazo en algunos de estos cánceres. Los pacientes con niveles más altos de B2M por lo general tienen un pronóstico menos favorable.

ANTÍGENO DEL TUMOR DE LA VEJIGA

El antígeno del tumor de la vejiga (BTA por sus siglas en inglés) se encuentra en la orina de muchos pacientes con cáncer de la vejiga. Sin embargo, puede ser un signo de algunas afecciones no cancerosas tales como cálculos renales o de infecciones urinarias. Los resultados de la prueba reportan como positivo (presencia de BTA), o negativo (sin presencia de BTA). Esta prueba no se usa con frecuencia, pero continúa

BETA-2-MICROGLOBULINA (B2M)

Los niveles de B2M se elevan en el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica y en algunos linfomas. También los niveles pueden ser más altos con algunas afecciones no cancerosas, como la insuficiencia renal. Los niveles normales por lo general están por debajo de 2.5 mg/l. La B2M es útil en ayudar a predecir la perspectiva de

ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)

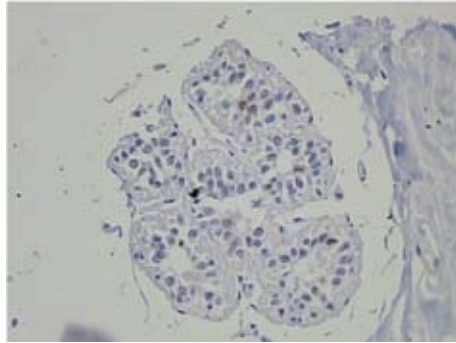
El marcador CEA no se usa para el diagnóstico ni detección del cáncer colorrectal, sino que es el marcador tumoral de preferencia para ayudar a predecir la perspectiva en los pacientes con este tipo de cáncer. El rango normal de los niveles en la sangre varía entre los laboratorios, pero los niveles mayores de 3 ng/ml no son normales. Entre mayor sea el nivel de CEA al momento en que el cáncer sea detectado, más probable es que se trate de un estado avanzado de la enfermedad. El marcador CEA también es el marcador tumoral que se usa de forma estándar en la observación de pacientes con cáncer colorrectal durante y tras el tratamiento. De esta manera, los niveles de CEA son usados para evaluar si el cáncer está respondiendo al tratamiento o si éste ha regresado.

Este marcador también puede ser elevado en otros tipos de cáncer. Si el nivel de CEA es elevado al momento de hacer el diagnóstico, puede ser usado para observar la respuesta al tratamiento. Suele usarse para los tipos de cáncer de pulmón y seno. Los niveles de CEA también

son elevados en muchos otros tipos de cáncer como el de tiroides, páncreas, hígado, estómago, próstata, ovarios y vejiga. Son elevados en algunas enfermedades no cancerosas también, al igual que en personas sanas que son fumadoras.

RECEPTORES HORMONALES

Las biopsias de tumores de seno provenientes de las pacientes son sometidas a la prueba rutinaria para la detección de los receptores de estrógeno y progesterona. Los cánceres de seno que contienen receptores de estrógeno son referidos a menudo como "ER-positivo", mientras que aquéllos con receptores de progesterona se les denomina "PR-positivo". Alrededor de dos de cada tres cánceres de seno dan positivo para al menos uno de estos marcadores. Estos tumores tienden a crecer más lentamente y presentan una mejor perspectiva que los cánceres sin estos receptores. Los tumores con estos receptores pueden ser tratados con terapia hormonal como la que se basa en el uso de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa.



Corte histológico que muestra células tumorales de cáncer de mama.

Foto (Cortesía) Dr. César López Camarillo, PCG-UACM.

HER2/NEU (ERBB-2 O EGFR2)

El receptor HER2/neu es una proteína que hace que crezcan las células cancerosas del seno. El nivel del HER2/neu normalmente se determina al someter a prueba una muestra del tejido canceroso y no de la sangre en sí. Alrededor de una de cada cinco personas con cáncer de seno da positivo a HER2/neu. Estos cánceres tienden a ser más agresivos, es decir, crecen y se propagan con más rapidez que los otros cánceres del seno, donde no se detecta una expresión alta de este marcador tumoral.

Todos los tumores de mama de diagnóstico reciente deberán ser sometidos a la prueba para HER2/neu. Los tumores HER2-positivo son más propensos a responder a ciertos tratamientos como los que hacen uso de trastuzumab (Herceptin) y lapatinib (Tykerb), los cuales funcionan bloqueando la señal proliferativa que activa el receptor de HER2/neu en las células cancerosas.

ALREDEDOR DE DOS DE CADA TRES CÁNCERES DE SENO DAN POSITIVO PARA AL MENOS UNO DE ESTOS MARCADORES.

EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS MARCADORES TUMORALES

En años recientes, los científicos han comenzado a definir nuevos tipos de marcadores tumorales y su posible aplicación en la detección temprana del cáncer. Con los avances tecnológicos, los niveles de ARNm o proteínas pueden ser medidos a gran escala y en número elevado de pacientes, en los cuales podemos definir patrones de expresión de genes exclusivos del tumor. Para lograr esto, los investigadores están abordando metodologías propias de la genómica, con la finalidad de evaluar los patrones de la expresión de miles de genes mediante microarreglos de ADN y determinar si la expresión conjunta de ciertos grupos de genes puede predecir el pronóstico o la respuesta de los pacientes a la quimioterapia. La Red de Investigación para la Detec-



Tomada de muestra para antígeno prostático específico (PSA) en análisis de sangre.

ción Temprana del Instituto Nacional del Cáncer está analizando biomarcadores tumorales basados en la genómica, algunos de los cuales ya han sido validados o se encuentran en etapas de validación. Se puede obtener más información sobre este programa en la dirección electrónica <http://edrn.nci.nih.gov/>

De manera interesante, los investigadores que trabajan en el área de cáncer también se están dirigiendo a la proteómica (el estudio de la forma, función y patrón de expresión de las proteínas) con la finalidad de identificar nuevos marcadores tumorales que presenten mayor sensibilidad y especificidad. El objetivo primordial es desarrollar exámenes selectivos de detección temprana de los tumores malignos mediante la medición de los biomarcadores en sangre, saliva u orina. Se están aplicando las tecnologías proteómicas para

buscar proteínas que puedan servir como marcadores de enfermedades en sus etapas iniciales o para predecir si un tratamiento es efectivo o la probabilidad de que la enfermedad regrese después de que termine el tratamiento.

MARCADORES MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es producto de múltiples alteraciones en proto-oncogenes, genes supresores de tumor (anti-oncogenes) y en genes que resguardan la integridad del genoma. Para poder diseñar un método más eficiente de detección temprana del cáncer de mama, es necesario conocer la biología del cáncer que comprende el análisis exhaustivo de la expresión génica de células cancerosas a nivel de RNAm y proteínas, lo cual permite la potencial detección de marcadores tumorales, los cuales tendrían la característica de expresarse diferencialmente aún antes de que un tumor pudiera ser detectable por las metodologías tradicionales. El éxito de la detección de nuevos marcadores se vería reflejado en sus múltiples aplicaciones clínicas que incluyen la clasificación más precisa del tumor, la evaluación del pronóstico y la posibilidad de implementar una terapia personalizada. En consecuencia los marcadores tumorales constituyen una herramienta de vital importancia en la lucha contra el cáncer de mama ya que pueden coadyuvar en la detección de este padecimiento en etapas tempranas. Las implicaciones clínicas son enormes, debido a que la detección y cuantificación de estos marcadores en el tejido tumoral, sangre u otros líquidos, puede permitir el monitoreo de la enfermedad cuando esta se encuentra en etapas tempranas o bien cuando ya se ha presentado.

Actualmente, un número creciente de factores clínicos, histopatológicos y moleculares son utilizados tradicionalmente como marcadores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Estos incluyen la edad de la paciente, el tamaño y grado del tumor, el estado metastásico de los nódulos linfáticos auxiliares y el tipo histológico. Sin embargo, de manera estricta podemos considerar como biomarcadores de cáncer de mama a 3 moléculas, las cuales ya han sido validadas y se emplean ampliamente en la clínica. Estos son: 1) los receptores de estrógenos (ER), 2) el receptor de progesterona (PR) y 3) el receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano conocido como HER2/neu o EERB. Estos marcadores definen el tipo de tumor y la terapia que deberá seguir el paciente. Por ejemplo, si el tumor presenta la expresión de los marcadores ER y PR, la paciente puede beneficiarse de la terapia hormonal con fármacos que inhiben el receptor de estrógenos, tal como el Tamoxifeno, el cual inhibe la señal proliferativa que ejercen estos receptores en la biología del tumor. El resultado es una disminución importante en el crecimiento tumoral y aunado a terapias conjuntas, puede ayudar en la regresión del tumor. Por otra parte, la sobreexpresión del receptor HER2/neu correlaciona con un crecimiento rápido del tumor, riesgo elevado de recurrencia después

(...) LOS MARCADORES TUMORALES CONSTITUYEN UNA HERRAMIENTA DE VITAL IMPORTANCIA EN LA CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

de la cirugía, respuesta pobre a la quimioterapia convencional y una sobrevida corta. La sobre-expresión de HER2/neu se observa en el 20-30 % de los tumores de mama primarios. El receptor HER2/neu se encuentra en grandes cantidades en la superficie de las células cancerosas y estimula el crecimiento de éstas células. Por lo tanto, si un tumor presenta un aumento en la expresión o cantidad de proteína HER2/neu, el pronóstico será malo para las pacientes. Sin embargo, estas pacientes pueden beneficiarse de la terapia personalizada representada por

el fármaco Trastuzumab, el cual es un anticuerpo humanizado dirigido contra la proteína HER2/neu. El anticuerpo bloquea las señales de proliferación que son activadas por HER2/neu, ocasionando una disminución en el crecimiento de las células tumorales, coadyuvando en la regresión del tumor.

Existen otros genes, que aunque estrictamente no se consideran biomarcadores tumorales, pueden utilizarse para tomar decisiones en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Estos incluyen genes marcadores de proliferación tales como Ki-67, las ciclinas D1 y E, el inhibidor del activador de plasminógeno similar a la uroquinasa y la catepsina D, los cuales se encuentran sobreexpresados en los tumores. Otro grupo de genes afectados en carcinoma de mama hereditario, incluyen mutaciones en los genes de reparación del genoma, tales como BRCA1 y BRCA2. Por otra parte, mutaciones en el gen p53 se han reportado en más de la mitad de todos los cánceres. En cáncer de mama la presencia de mutaciones en p53 se ha relacionado a un mal pronóstico y resistencia a la quimioterapia y su frecuencia de mutaciones es de 20-30%, además ha sido considerado un evento temprano en el desarrollo de la neoplasia.

A la fecha un número considerable de nuevos marcadores moleculares han sido estudiados para determinar su valor potencial predictivo de pronóstico y respuesta a las terapias y sólo un número pequeño de ellos son utilizados en el análisis de rutina. El interés en nuevos marcadores se basa, entre otras razones, en el hecho de que un número representativo de pacientes con cáncer en etapas tempranas, presenta metástasis microscópicas al momento del diagnóstico por lo que el análisis histológico no siempre es preciso. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia de una paciente con nódulos linfáticos negativos y un tumor de 1-2 cm es de 20 al 30%. La mayoría de las pacientes en este grupo recibirán terapia sistémica, aunque el 70% de las pacientes no la necesite. Desafortunadamente, en este caso la información histológica no es suficiente para definir de manera precisa el riesgo e impedir el uso de terapia adyuvante sistémica

innecesaria. Sin embargo, numerosos estudios muestran que la terapia adyuvante sistémica mejora de manera significativa la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana. Esto nos permite concluir que un diagnóstico adecuado que combine un análisis histológico preciso, combinado con la evaluación de marcadores moleculares pronósticos y un protocolo de terapia sistémica adecuado a la clasificación molecular del tumor, puede contribuir de manera significativa en la sobrevida de la paciente.

Lecturas sugeridas:

Tumor Biomarker Discovery. Methods and Protocols. Series: Methods in Molecular Biology, Vol. 520. Tainisky, Michael A. (Ed.). 2009, XI, 332 p. Hardcover ISBN: 978-1-60327-810-2. (<http://www.springerlink.com/content/978-1-60327-810-2>)

William CS Cho. **Contribution of oncoproteomics to cancer biomarker discovery** Mol Cancer. 2007; 6: 25.

Kurebayashi J. **Biomarkers in breast cancer.** Gan To Kagaku Ryoho. 2004, 31:1021-1026.

Krieg RC, Paweletz CP, Liotta LA, Petricoin EF. **Clinical proteomics for cancer biomarker discovery and therapeutic targeting.** Technol Cancer Res Treat. 2002, 1(4):263-272.

National Cancer Institute (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/tumor-markers>)



ANUNCIOS

SE SOLICITAN ESTUDIANTES DE LICENCIATURA PARA REALIZAR TESIS, SERVICIO SOCIAL Y/O POSGRADO EN DIVERSOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN GENÓMICA Y PROTEÓMICA EN EL PCG-UACM.

■ Solicito estudiantes de licenciatura y posgrado para desarrollar proyectos en Genómica y Proteómica del Cáncer de Mama.

Solicito 2 estudiantes para realizar su tesis de licenciatura, servicio social y/o Posgrado en proyectos de Cáncer de Mama. Se desarrollaran proyectos de investigación en genómica funcional utilizando microarreglos de microRNAs y el análisis proteómico de biopsias de carcinomas mamarios con la finalidad de definir nuevos marcadores tumorales.

Requisitos: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura con promedio general no menor a 8.0. Para Posgrado tener licenciatura o Maestría concluida. Becas: Se otorgara beca inmediata durante 1 año a los 2 estudiantes de licenciatura seleccionados. **Informes:** Dr. César López-Camarillo. PCG. Tel: 58-50-19-01, ext. 15307 o 15312. Email: genomicas@yahoo.com.mx Sitio web: <http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/cesar.html>

■ Solicito estudiantes de licenciatura para desarrollar proyectos en *Mycobacterium tuberculosis*.

Solicito estudiantes de licenciatura para realizar su servicio social y/o tesis (con opción a beca) dentro de la línea de investigación de Tuberculosis del Posgrado en Ciencias Genómicas. Los proyectos a desarrollar están enfocados al diagnóstico y modulación de la respuesta inmune por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*. **Requisitos:** Los interesados deberán tener un promedio mínimo de 8.0 y contar con el 75% de los créditos para servicio social y 90%-95% para tesis de licenciatura. **Informes:** Dr. Mauricio Castañón. PCG. Tel: 55.5850-1901, ext. 15304 Email: castanon.mauricio@gmail.com Sitio web: <http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/mauricio.html>

■ Solicito estudiantes de licenciatura para desarrollar proyectos en Genómica y Proteómica de *Trichomonas vaginalis*.

Se solicitan estudiantes para realizar su tesis de licenciatura y posgrado en el estudio de la expresión génica y proteómica de *Trichomonas vaginalis*. Se desarrollaran proyectos en mecanismos de regulación de la expresión génica de *T. vaginalis* mediado por poliaminas así como proyectos en expresión proteómica de la tricomonosis en hombres. **Requisitos:**

Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura y con promedio general no menor a 8.0. **Informes:** Dra. Elizabeth Alvarez Sánchez. PCG. Tel: 36912000 ext. 15306. Email: elizabethalvarezsanchez@yahoo.com.mx Sitio web: <http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/elizabeth.html>

■ Solicito estudiantes de licenciatura y posgrado para tesis en Evolución y Dinámica de virus de RNA.

Solicito estudiantes para realizar su tesis de licenciatura y posgrado en Evolución y Dinámica de virus de RNA. Se desarrollarán proyectos sobre los mecanismos moleculares de la evolución de poblaciones virales y su interacción con el hospedero. **Requisitos para tesis de licenciatura:** Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura y con promedio general no menor a 8.0. Posibilidad de beca. **Informes:** Dra. Selene Zárate Guerra. Profesora Investigadora del PCG. Tel: 58-50-19-01 ext 15318. Email: selenezarate@gmail.com Sitio web: <http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/selene.html>

■ Solicito estudiantes de licenciatura y posgrado para tesis en el Estudio a nivel molecular de la interacción parásito/vector de la *Babesiosis bovina*.

Se solicitan estudiantes para realizar su tesis de licenciatura y posgrado. Se desarrollarán 2 proyectos, uno de los proyectos para licenciatura será el análisis proteómico de la interacción vector/parásito y el otro proyecto para maestría estará enfocado a la búsqueda, identificación y análisis funcional de genes nuevos del parásito. **Informes:** Dra. Minerva Camacho Nuez. PCG. Tel: 58-50-19-01 ext 15305. Email: mcamachonuez@yahoo.com.mx Sitio web: <http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/minerva.html>

■ Se solicita estudiante interesado en desarrollar su tesis de licenciatura en la línea de investigación "Respuesta Intracelular a la Infección por Virus".

Informes: Dra. Martha Yocupicio. PCG. Tel: 3691 2000 ext. 15308. Email: martha_ym@yahoo.com.mx Sitio web: <http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/martha.html>

El Posgrado en Ciencias Genómicas
invita a inscribirse
a los programas de

UACM
Universidad Autónoma
de la Ciudad de México
Nada humano me es ajeno

Maestría y Doctorado en CIENCIAS GENÓMICAS

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Genómica humana
- Genómica de agentes infecciosos en humanos
- Genómica de agentes infecciosos de importancia veterinaria

El Programa de Maestría en Ciencias Genómicas pertenece al **Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC)** en la vertiente de **Programa de Fomento a la Calidad del Posgrado (PFCP)** del **CONACyT**, por lo que los estudiantes aceptados podrán solicitar una beca para realizar estudios de Maestría.

Maestría

REQUISITOS

- Licenciatura afín con promedio mínimo de 8.00
- Tiempo completo
- Comprensión de inglés científico

DOCUMENTOS

- Solicitud de admisión
- 2 *Curriculum vitae* con copia de comprobantes
- Original y 2 copias del certificado de estudios de licenciatura
- 2 Cartas de recomendación
- Original y 2 copias del acta de nacimiento
- 1 Fotografía tamaño infantil

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS

Del 1 al 30 de abril de 2009

ADMISIÓN

A. Entrevista

8 - 11 de mayo de 2009

B. Curso propedéutico

1 de junio - 15 de julio de 2009

RESULTADOS :

28 de julio de 2009

FECHA DE INICIO DE CURSOS

3 de agosto de 2009

Doctorado

REQUISITOS

- Maestría en área afín
- Tiempo completo
- Comprensión de inglés científico

DOCUMENTOS

- Solicitud de admisión
- 2 *Curriculum vitae* con copia de comprobantes
- Original y 2 copias del certificado de estudios de maestría
- Original y 2 copias del acta de examen de maestría
- 2 Cartas de recomendación con copia
- Original y 2 copias del acta de nacimiento
- 1 Fotografía tamaño infantil

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS

Fecha abierta

ADMISIÓN

- Entrevista
- Presentación de la tesis de maestría
- Calendario de inscripción abierto

INFORMES

*Catalina Sánchez, Posgrado en Ciencias
Genómicas, UACM*

*San Lorenzo # 290 Colonia Del Valle,
México, D.F. Tel. 5559-0187*

Correo electrónico:

genomicas_uam@yahoo.com.mx

PLANTA ACADÉMICA

**Dra. Esther Orozco O.,
Fundadora del Posgrado**

Dra. Minerva Camacho, UACM

Dr. César López, UACM

Dra. Martha Yocupicio, UACM

Dra. Elizabeth Álvarez, UACM

Dr. Humberto Nicolini, UACM

Dra. Elisa Azuara, UACM

Dr. José de J. Olivares, UACM

Dr. Mauricio Castañón, UACM

Dra. Selene Zárate, UACM

Dra. Sara Frias, INP/UACM

<http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/index.html>

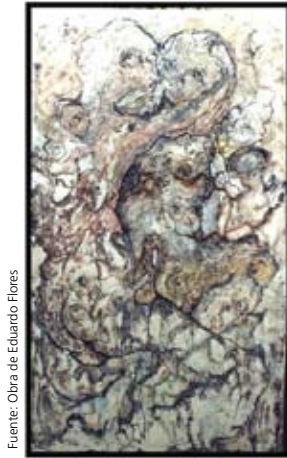
CIENCIAArte

Decodificaciones



M. en C. Eduardo Flores
Estudiante de Doctorado
Posgrado en Ciencias Genómicas

La exploración artística bajo una mirada entrenada en el campo biológico, propició el desarrollo de un grupo de obras pictóricas, todavía bajo una versión moderna, pero con una teoría conceptual y posmoderna. A continuación presento un grupo de 5 obras con un texto para cada imagen, teorizando sobre la fusión conceptual y estética de un trabajo plástico de convergencias entre el arte y la ciencia.



Fuente: Obra de Eduardo Flores

Topos Uranus. 180 x 90 cms.
Encáustica y óleo/tela. Año 1999

Las imágenes visuales en estas obras parten de la idea de recrear formas de la naturaleza orgánica del microcosmos biológico. Estas obras tienen, en general, un principio abstracto, en el sentido de la no-figuración y en el amplio sentido de la abstracción simbólica, donde se da la síntesis entre los datos obtenidos por el pensamiento y los sentidos. Además, es-

tas obras cuyas soluciones de corte abstracto-figurativa, guardan una relación conceptual con el neo-expresionismo de los 80's. No obstante, desde un inicio, la semiótica de estos cuadros tuvo lugar también, fuera de la pintura. A saber, muchos íconos dentro del cuadro tienen sus correspondencias en la apariencia real del mundo natural, o al menos, la información visual recuperada en microscopios y formas amplificadas del microcosmos, identificadas fácilmente en el envés de una simple hoja

muerta. No obstante, no se trata de diseñar en una tela lo que la naturaleza tiene de abstracto en sus formas - para el pensamiento concreto -, sino de redescubrir estéticamente las relaciones de organización que existen entre las formas y las funciones en un universo de equivalencias al de la escala humana, para descubrir los signos que denoten la naturaleza que se comparte en la mente del hombre.

II.

Con recursos *matéricos*, en estas obras el cuerpo del cuadro "vive", latiendo como las "venas bajo la piel", "fluyendo como la sangre", y como "el agua de las células vivas"; y también muere como "el espacio aéreo desecado", "la metamorfosis de la forma", "la disolución y la metástasis". Esta es la metáfora plástica de las relaciones vitales de la materia naturalista que se ha vuelto hacia el espacio metafísico de la pintura, para presentar, no la figura sino la estructura, no el ícono sino el signo.

En estos cuadros hay un desorden orgánico cuya transformación de la vida hacia la muerte, revela el desajuste y el reajuste de las formas a través del concepto médico de **la enfermedad**. Es un aparente "caos"; que en términos estéticos se hablaría de **un lenguaje o metalenguaje de la transición hacia un nuevo orden**, a través del cual habremos perdido la unidad vital de la forma (**la figura**), hasta recuperar múltiples unidades formales (**la Des-figura**), quizás a la manera en que se han evidenciado visualmente las teorías fractales.

1. *Topos Uranus*

Remitiendo al cielo platónico de todas las formas, esta obra no es una alegoría figurativa. En cambio busca por medios formales inducir, tras las repeticiones de formas concretas, la aparición



Fuente: Obra de Eduardo Flores

Noso-Especie. 100 x 60 cms.
Mixtamaderaltela. Año 1997



Fuente: Obra de Eduardo Flores

Nosogenia. 160 x 120 cms.
Encáustica y óleo/tela. Año 1999

de multiplicidades figurativas. Las dos figuras centrales, no obstante, dirigen el caos del espacio estético. Este cuadro pertenece a la serie Heterodoxia de 1999. Las influencias del expresionismo, y neo-expresionismo son evidentes, particularmente de Dubuffet y Egon Schiele. Sin embargo, se identifican formas concretas del mundo biológico particularmente de la materia histológica, con una visión no abstracta si no concreta, del acercamiento celular. *Topos Uranus* es una obra que dentro de su intención *transvanguardista* podría ser post-moderna en tanto que la imagen fue construida a partir de estudios de cortes histológicos estudiados en las ciencias biológicas.

2-3. *Noso-especie/Nosogenia*

Un cuadro hecho de pleura vegetal y otro recreado como el submundo del tejido vital, se abren como una entraña donde se detiene la mirada contemporánea, que otrora se ubicara por fin como el origen de la enfermedad con la naciente mirada médica del siglo XVIII (M. Foucault).

El descenso en los niveles de organización biológica nos muestra nuevos órdenes formales. La estructura da pie a la multiplicidad de formas, La pregunta estética se abre: ¿el mal está disuelto en un nuevo orden estructural?, el desorden y el caos cumplen patrones de alta belleza, pero la función se desequilibra para la vida. Para la estructura del mundo, esta dispersión, esta ruptura, esta dislocación recrea la forma contenida en la forma infinita. Quizás lo grotesco subyace y tiene su correspondencia en el dolor, por eso es tan

insoponible la belleza, tan terrible como la encontré Arthur Rimbaud.

4. La Masa Desnuda

La postmodernidad tiene una vertiente curiosa en la que suele remitirse de forma o bien nostálgica o bien lúdica, a obras del pasado con cierta carga de humor o amargura. Mientras que formalmente se revaloriza a las vanguardias con su potencial sincrético. Con la obra "La masa desnuda", se hace una alusión tanto literaria como semiótica, -por el título y por la representación pictórica-, a la obra "La Maja desnuda" de Goya. La alteración del título con el original es un gusto que también nos han dejado los más modernos como Duchamp. La "iconicidad" de la masa desnuda simplifica en la masa de maíz el cuerpo desnudo de la mujer gruesa. Una antítesis del erotismo por contraste directo. No es una crítica sino un festejo, no una simulación si no un decurso de la historia hacia la historieta. Más tales intenciones estéticas figuran siempre en el expresionismo con influencias claras de Dubuffet.

5. Decodificando a Munch

Una de las nuevas tendencias de la filosofía contemporánea, que influyen en la teoría del arte postmoderno son la estética de la deconstrucción. Basado en este paradigma me propuse, en la obra "Decodificando a Munch", reelaborar una imagen no representada en el cuadro de "El grito" y que constituye así mismo



Fuente: Obra de Eduardo Flores

La Masa Desnuda. 180 x 90 cms.
Encáustica y óleo/tela. Año 1999

un mito en la producción de la gran obra del maestro expresionista. E. Munch parece haber quedado impresionado por ciertas momias peruanas exhibidas en los museos europeos. Al conocer estas imágenes quise realizar un cuadro con mi propia versión de un grito, pero quizás un grito estético de transvanguardia, donde la imagen se duplica así

misma. La palabra decodificado se refiere al lenguaje que la ciencia actual usa para leer el código genético, incluyendo los restos humanos. Mi lectura es una decodificación de la historia del arte.

6. El Poeta

La estética formal alcanzada en la serie Heterodoxia propició un movimiento hacia la pintura lineal, induciendo al dibujo nuevamente. Mientras que conceptualmente las posibilidades se abrieron claras en la teoría del caos y sus imágenes fractales. Por otra parte, bajo influencias conscientes o subconscientes de pintores modernos, como Van Gogh, Klee, Miró, o Giacometti, y algunos artistas cubanos como Portocarrero, Lam y Cleve Solís. Finalmente se podría decir de "El Poeta", que es una obra que se escribe así misma y se dibuja en un poema que se expande.



Fuente: Obra de Eduardo Flores

Decodificando a Munch. 160 x 120 cms.
Mixta/tela. Año 1999

* Las obras aquí reproducidas formaron parte de la exposición "Decodificaciones" realizada en agosto de 2007, en el vestíbulo del auditorio del plantel del Valle de la UACM.



GRADUADOS

Nombres y proyectos de investigación

DESDE EL AÑO 2003 A LA FECHA, EN EL PCG-UACM SE HAN GRADUADO 31 ESTUDIANTES DE MAESTRÍA Y TRES DE DOCTORADO.

DOCTORADO EN CIENCIAS

GENERACIÓN 2004

- **Dr. en C. Máximo Berto Martínez Benítez**, Tesis: Caracterización de la respuesta inmune inducida por los genes codificantes del complejo EhCPADH de *Entamoeba histolytica* en el modelo de abscesos hepáticos en hámster. Julio 2009. Directora de tesis: Dra. Esther Orozco.
- **Dr. en C. Alfonso Tovilla-Zarate**, Tesis: Estudio de asociación basado en familias de los genes *apoe* y *com* y la esquizofrenia. Junio 2009. Director de tesis: Dr. Humberto Nicolini.



GENERACIÓN 2007

- **M. en C. Lourdes Echarte Rafelli**, Tesis: Evaluación de los niveles de expresión de *mre11* y *rad50* en biopsias de cáncer de mama y de la participación del gen *mre11* en la respuesta al tratamiento con cis-platino. Agosto 2009. Director de tesis: Dr. César López-Camarillo.
- **M. en C. Miguel Ángel Fonseca Sánchez**, Tesis: Identificación de proteínas expresadas y fosforiladas de manera diferencial en tumores de cáncer de mama invasor de pacientes mexicanas. Agosto 2009. Directores de tesis: Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez y Dr. César López-Camarillo.



MAESTRÍA EN CIENCIAS



GENERACIÓN 2006

- **M. en C. Laura Isabel Vázquez Carrillo**, Tesis: Caracterización de la interacción de *Trichomonas vaginalis* con las células prostáticas DU145. Octubre 2009. Directora de tesis: Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez.



- **M. en C. Emmanuel Fonseca Sánchez**, Tesis: Efecto del miRNA-199b en el ciclo replicativo del virus del dengue. Octubre 2009. Directora de tesis: Dra. Martha Yocupicio Monroy.



- **M. en C. Nancy Lucero Martínez Rodríguez**, Tesis: Asociación de polimorfismos de los genes del sistema renina angiotensina en la susceptibilidad al desarrollo de hipertensión arterial sistémica. Agosto 2009. Directores de tesis: Dr. Gilberto Vargas Alarcón y Dr. César López-Camarillo.

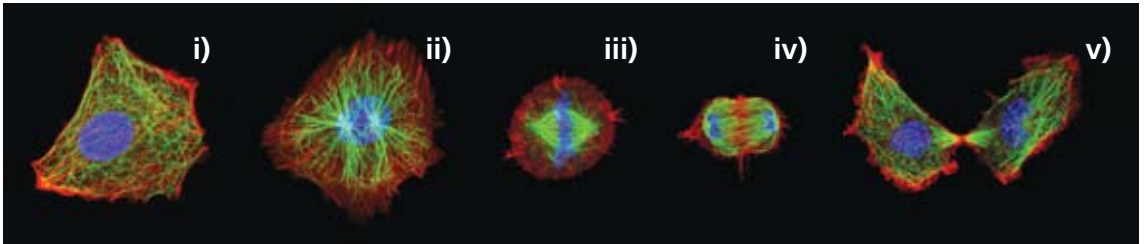


- **M. en C. Elba Rodríguez Hernández**, Tesis: Análisis e identificación de proteínas de células del intestino de *Boophilus microplus* que interaccionan con fases sexuales de *Babesia bigemina* agente causal de la babesiosis. Septiembre 2009. Directores de tesis: Dr. Juan Mosqueda Gualito y Dra. Minerva Camacho.

Cuando te gradúes, por favor envía tu foto e información al correo: sarcher@prodigy.net.mx

DESDE EL PORTA OBJETOS:

Imágenes del MicroUniverso



La **división celular** es uno de los procesos fundamentales de la vida. Es necesaria para que a partir de una sola célula se generen millones de células que conformen un nuevo organismo.

De izquierda a derecha: **i)** en las células, el material genético se encuentra en el núcleo, donde se sintetiza una copia idéntica lo cual la prepara para la división celular; **ii)** al inicio de la división, el ADN se condensa formando cromosomas, el núcleo se rompe y filamentos de proteínas llamados microtúbulos (en color verde) forman el huso cromático el cual alinea los cromosomas en medio de la célula; **iii)** el huso participa en la distribución de cada copia de los cromosomas hacia el lado opuesto de los polos de la célula; **iv-v)** después de la división del material genético (mitosis), el resto de la célula se divide generando 2 células hijas idénticas, en un proceso donde la proteína actina (en rojo) participa activamente. El proceso completo de división celular toma aproximadamente 90 minutos.

Créditos: Imágenes tomadas por Joël Beadouin en el grupo de Jan Ellenberg en el European Molecular Biology Laboratory (EMBL). Tomadas con permiso del EMBL.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Manuel Pérez Rocha

RECTOR

María Rosa Cataldo

Coordinadora Académica

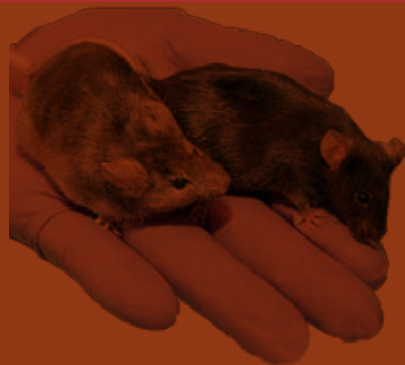
**Coordinación de Difusión Cultural
y Extensión Universitaria**

Carlos Ruano

Coordinador del Colegio de Ciencia y Tecnología

Genómicas hoy.

Boletín cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas UACM
fue impresa en octubre de 2009
en el taller de impresión de la Universidad
Autónoma de la Ciudad de México
con un tiraje de dos mil quinientos ejemplares



**Genómicas hoy es una publicación del
Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM**

Diseño: Sollange Archer

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Nada humano me es ajeno